

·综述·

本文引用:杨 秦,刘 静.Flottillin-1 蛋白与癌症[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):823-828.

Flottillin-1 蛋白与癌症

杨 秦^{1,2},刘 静^{2*}

(1.邵阳学院医学检验学院,湖南 邵阳 422000;2.中南大学生命科学学院分子生物学研究中心,湖南 长沙 410078)

[摘要] 脂筏标记蛋白 flotillin-1 属于 SPFH(stomatin/prohibitin/flotillin/HflK/C)蛋白家族,并广泛参与细胞膜信号传导和细胞膜物质转运等细胞活动,从 1997 年首次发现到现在已 20 年。越来越多的研究发现 flotillin-1 蛋白在许多人类疾病的发生与发展中起着重要的作用。本文主要从 flotillin-1 蛋白与多种癌症(乳腺癌、肝癌、肺癌、食管鳞状癌、结肠癌等)关系的角度,就近年来的相关文献进行综述,以期推动 flotillin-1 蛋白在疾病中的研究和潜在应用。

[关键词] flotillin-1 蛋白;癌症;脂筏结构

[中图分类号]R73

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.07.025

Flottillin-1 and Cancer

YANG Qin^{1,2}, LIU Jing^{2*}

(1. School of Medical Laboratory, Shaoyang University, Shaoyang, Hunan 422000, China; 2. Molecular Biology Research Center, School of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[Abstract] Flottillin-1, a lipid raft marker protein, belongs to the stomatin/prohibitin/flotillin/HflK/C family and participates in various cellular activities including signal transduction and material transportation of cell membrane. It has been 20 years since it was identified for the first time in 1997. In recent years, more and more studies have revealed that flotillin-1 plays a critical role in the development and progression of various human diseases. This article reviews related articles in recent years from the perspective of the association of flotillin-1 with cancer (breast cancer, liver cancer, lung cancer, esophageal squamous cell carcinoma, colon cancer, etc.), in order to promote the research on flotillin-1 and its application in diseases.

[Keywords] flotillin-1; cancer; lipid raft

癌症是由于异常生长并伴有潜在迁移,侵袭能力的细胞所导致的一类疾病。目前已经发现超过 100 种的癌症。据统计,2015 年全球大概有 9 亿多人患有癌症。目前主要通过 CT 扫描、B 超等手段发现癌症,而手术治疗、放疗/化疗是主要的治疗手段。随着医学分子生物学的发展,越来越多的分子诊断、分子靶向治疗、分子预后判断等运用于医学临床。

flottillin 蛋白是一种脚手架蛋白,现已证明其在

癌症的发生分发展中起到重要作用。本文概述 flottillin 蛋白与癌症的研究进展,希望对相关人员提供帮助,以期推动 flotillin-1 蛋白在疾病中的研究和潜在应用。

1 flottillin-1 蛋白简介

flottillin 蛋白家族包括两种同源膜蛋白:flottillin-1 蛋白(reggie-2 蛋白)和 flottillin-2 蛋白(reggie-

[收稿日期]2018-03-10

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81770107,81702722)。

[作者简介]杨 秦,男,在读博士研究生,副教授,研究方向:肿瘤发病和治疗。

[通讯作者]*刘 静,女,教授,博士研究生导师,E-mail:jingliu@hotmail.com。

1 蛋白),分子量都是 47 kD,氨基酸序列有高度同源性,广泛表达且进化很保守^[1]。在研究视神经细胞损伤后的轴突再生过程中,它们首先被发现于视网膜神经节细胞中,而后被发现广泛存在于多种细胞^[2]。人 flotillin-1 是单拷贝基因,有 13 个外显子,位于染色体 6p 21.3 区段,全长 15 kb。脊椎动物 flotillin-1 蛋白具有 90%相似性,无脊椎动物也有 64%相似性。flotillin-1 蛋白被认为是属于 SPFH 蛋白家族。flotillin-1 蛋白的 N 端结构域与 stomatin 和 prohibitin (SPFH/PHB 结构域)同源,而 C 端有一些短的含有谷氨酸和甘氨酸重复序列的模体被称为 flotillin 重复^[3-4]。

flotillin-1 蛋白没有跨膜的结构域,但是通过其 N 端疏水结构域结合在细胞膜内膜脂肪酸残基上。flotillin-1 蛋白只能在一个氨基酸残基(cysteine34)上发生棕榈酰化。flotillin-1 蛋白被发现可以到达细胞内多个部位,如高尔基体^[5]、胞外体^[6-7]、细胞核^[8]等。

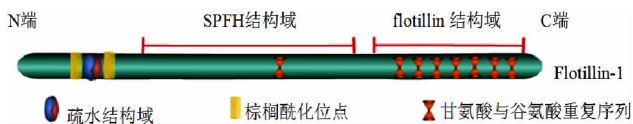


图 1 flotillin-1 蛋白蛋白结构域示意图(修改自[9])

研究 flotillin-1 蛋白蛋白对了解细胞生命活动有重要意义。细胞在细胞膜上以脂筏结构为中心召集信号分子,影响膜的流动性,交换膜蛋白,调控不同的细胞进程等。flotillin-1 蛋白是平面脂筏结构(planar lipid raft)的标记蛋白^[10],flotillin-1 蛋白作为一种主要定位在细胞膜上的蛋白必然参与膜信号传导和膜物质转运等细胞活动,而异常的细胞活动可导致疾病的发生。

2 flotillin-1 蛋白与癌症

flotillin-1 蛋白主要在哺乳动物中表达^[11]。对人而言,flotillin-1 蛋白主要在大脑、心脏、肺、胎盘和造血细胞中表达,在胰腺和肝脏中的表达相对较低^[12-14]。目前关于 flotillin-1 蛋白与疾病的研究成果主要集中在癌症领域。Yang-xi Ou 等^[15]和 Yu-jiao Deng 等^[16]分别独立做的 meta 分析结果表明高表达 flotillin-1 蛋白与更差的癌症预后相关,它可成为多种临床病理学潜在的预测指标和预后生物学标志物。有研究表明在多种疾病中 flotillin-1 蛋白表达异常并与一

些病原体的入侵有关系,现就 flotillin-1 蛋白与疾病做概述,希望能对相关研究工作者有所裨益。

2.1 flotillin-1 蛋白与乳腺癌

flotillin-1 蛋白在乳腺癌中的研究报道最多,最深入。2011 年,Lin C 等^[17]在 212 例乳腺癌患者中发现 129 例 flotillin-1 蛋白表达上调。flotillin-1 蛋白的表达与临床分期和低生存率显著相关。进一步在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MCF7 中敲低 flotillin-1 蛋白后发现,FOXO3a 转录活性加强并激活 AKT(anaplastic lymphoma kinase)信号通路,p21 和 p27 上调,cyclin D1 下调,从而抑制了 AKT 通路,降低癌细胞的增殖和致瘤性。他们认为 flotillin-1 蛋白可能是乳腺癌中新的预后标志物和治疗靶点。但是 Nina Kurrle 等却有不同观点。他们发现在乳腺癌细胞系 MCF7 细胞中敲低 flotillin-1 蛋白会上调 EGFR (epidermal growth factor receptor) 的 mRNA 水平并强烈激活 MAPK (mitogen-activated protein kinase)信号通路。flotillin-1 蛋白被认为是一种新的 MAPK 激酶脚架蛋白。它可以和 cRAF(proto-oncogene serine/threonine-protein kinase), MEK1(extracellular regulated protein kinases), ERK(extracellular regulated protein kinases), KSR(kinase suppressor for RAS)形成复合物,参与 MAPK 信号通路^[18-19]。AKT 信号通路在 MCF7 细胞中一直处于激活状态。上调的 EGFR 依赖于 AKT 信号通路激活。抑制 AKT 信号通路会抑制 EGFR 表达。他们认为 flotillin-1 蛋白不适合作为其它致癌突变病人,比如 AKT 突变病人的癌症治疗靶点。否则降低 flotillin-1 蛋白甚至会出现加速癌细胞增殖和生长的情况^[20]。两种不同的观点来源与 flotillin-1 蛋白对不同通路的影响及最终的分子学效应。因为已经有报道称 flotillin-1 蛋白是脚架蛋白,而且其本身也是脂筏结构标记蛋白,所以必然参与多条细胞信号通路。细胞内信号通路网络巨大且互通有无,将来需要有更多的研究结果揭示 flotillin-1 蛋白在乳腺癌中真正的角色。

在乳腺癌细胞系和正常永生化细胞系中的实验证明 flotillin-1 蛋白是 miR-124 靶基因^[21]。miR-124 通过抑制 flotillin-1 蛋白蛋白表达,最终导致乳腺癌细胞的增殖和迁移受到抑制。文献虽然报道 flotillin-1 蛋白在乳腺癌病人中上调,但实际上乳腺癌病人的 miR-124 通常是下调,所以文章结论和实际似

乎是矛盾的。这种情况的原因需要进一步的研究。在 MCF-7 细胞中,miR-3908 能直接靶向 AdipoR1,从而影响脂筏结构中 AdipoR1 与 flotillin-1 的结合,最终影响细胞的增殖和迁移能力^[22]。

20%~30%乳腺癌患者的 ErbB2 和 50%~70%患者的 ErbB3 会升高。Nagham Asp 等^[23]在乳腺癌细胞系 SKBR3 中的研究表明 flotillin-1 蛋白可以和 ErbB2、Hsp90 形成复合物。瞬时敲低 flotillin-1 会增加 ErbB2 的内化,下调 ErbB2 和 ErbB3^[24],并且 ErbB2 的 1248 位酪氨酸磷酸化减少^[17]。而 Nina Kurrle 发现在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MCF7 中敲低 flotillin-1 蛋白 ErbB2 和 ErbB3 的表达不发生变化^[20]。两篇文献出现这样不同的情况,可能是由于细胞系的遗传背景不同造成信号通路不同所致。

CD44 与肿瘤浸润转移关系密切。乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中的研究证明,CD44 主要位于 flotillin-1 蛋白的平面脂筏结构,而不是 Caveolin-1 的脂筏结构。CD44 依赖的细胞迁移主要发生在 flotillin-1 蛋白的平面脂筏结构。但是划痕实验证明瞬时敲低 flotillin-1 不足以在短时间内影响细胞迁移。其原因可能与两种脂筏结构的补偿机制有关,所以当同时敲低 flotillin-1 蛋白和 caveolin-1 蛋白的时候,能显著的减少细胞迁移^[25]。Yuan Li 等研究也发现 flotillin-1 蛋白参与了乳腺癌细胞系 MCF-7 的迁移,flotillin-1 蛋白与 AdipoR1 的相互作用增加会有利于迁移^[22]。

2.2 flotillin-1 蛋白与肝癌

2013 年,Zhang Sheng 等^[26]对 196 例病人的原发性肝癌组织的免疫组化后发现 flotillin-1 蛋白在肝癌中组织比癌旁组织表达更高,并且 flotillin-1 蛋白的表达与肿瘤大小、临床分期、意大利肝细胞癌项目分期(cancer liver italian program stage,CLIP stage)、血管侵入、复发、血清甲胎蛋白表达水平显著正相关,与生存时间显著负相关。flotillin-1 蛋白可作为肝癌的独立诊断指标和预后指标。Yuan Liu 等用 SDS-PAGE、免疫印迹法和免疫组化同样证实肝癌组织比癌旁组织有更高的 flotillin-1 蛋白表达^[10]。通过比较肝癌组织和癌旁组织细胞膜后,发现各组织中总的细胞膜和脂筏结构中 AKT 没有显著区别,但癌组织细胞膜 flotillin-1 蛋白脂筏结构中

AKT 的 Thr308 和 Ser473 磷酸化水平显著增高,信号通路被选择性激活^[10]。

2.3 flotillin-1 蛋白与肺癌

Li Hui 等^[27]对 106 例非小细胞肺癌组织研究后发现 flotillin-1 蛋白及 mRNA 在非小细胞肺癌中比癌旁组织中表达要更高。非小细胞肺癌组织中 flotillin-1 蛋白表达水平与肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关。高表达 flotillin-1 蛋白患者的生存期更短,反之亦然。Peng-Fei Zhang 等^[28]也同样指出 flotillin-1 蛋白是肺腺癌的淋巴结转移和诊断的潜在标志物,推测上调的 flotillin-1 蛋白可能在肺腺癌的发病机制中扮演重要角色,可作为非小细胞肺癌诊断指标和预后指标。Ksenia-A Arkhipova 等^[29]通过分析在肺癌组织和癌旁组织后发现 flotillin-1 蛋白的 mRNA 水平与红细胞膜整合蛋白 mRNA 的表达有很强的相关性,但具体机制和作用没有明确阐明。我们课题组的研究证明 flotillin-1 蛋白可以受到 4.1N 蛋白直接作用并通过经典 β -catenin/WNT 通路调控非小细胞肺癌细胞的增殖和转移^[30]。最近,Ai-yun Guo 等在肺腺癌的体内和体外实验进一步证明 flotillin-1 蛋白是一种促进肿瘤进程和致癌性的致癌蛋白^[31]。

2.4 flotillin-1 蛋白与食管鳞状癌

对 432 例食管鳞状癌研究后发现 flotillin-1 蛋白表达与食管鳞状癌疾病分期和生存时间相关^[32]。进一步裸鼠实验证明过表达 flotillin-1 蛋白的食管鳞状癌肿瘤大于对照组肿瘤。Nuclear factor- κ B (NF- κ B)信号通路在炎症和癌症中其起重要作用。现在发现这个过程与 flotillin-1 蛋白有关。高表达 flotillin-1 蛋白加速召集肿瘤坏死因子 α (TNF- α)到脂筏结构,最终导致 NF- κ B 活性持续增强,促进细胞增殖^[32]。现已发现 c-myc 和 EGFR 的激活,p53 和 p16 的失活突变都和食管鳞状癌的产生和发展密切相关,但是其中具体机制仍然了解的不多。flotillin-1 蛋白或许与这些分子直接或间接发生作用^[32]。

2.5 flotillin-1 蛋白与结肠癌

flotillin-1 蛋白可以协助葡萄糖转运体 4(glucose transporter type 4,Glut4)转移到细胞膜,激活胰岛素受体,最终促进侵袭的发生。但也有报道称虽然在浸润性结肠癌中 flotillin-1 蛋白较正常组织表

达上调,但 Glut4 在正常组织和癌旁组织中却没有差别^[32]。这其中的原因现在还不明确。flotillin-1 蛋白与钙粒蛋白 B, dynein intermediate chain 1, CD59 糖蛋白直接结合。这种结合或许可以帮助阐明免疫细胞释放的钙粒蛋白 B 被结肠癌细胞内化后的抗癌机制^[33]。

2.6 flotillin-1 蛋白与其它肿瘤

Wen Gao 等用 TMT(tandem mass tag)结合 LCMS/MS 的方法比较胃癌组织和癌旁组织后,发现胃癌组织比癌旁组织有更高的 flotillin-1 蛋白表达,并认为 flotillin-1 蛋白是胃癌的潜在分子标志物^[34]。Arata Tomiyama 等^[35]发现 flotillin-1 蛋白和 ALK(anaplastic lymphoma kinase)结合。敲低 flotillin-1 蛋白会激活 ALK 活性和下游通路信号分子。在高恶性神经母细胞瘤中,flotillin-1 蛋白表达更低。flotillin-1 蛋白与 ALK 结合减弱影响 ALK 信号通路是成神经细胞瘤恶性表型的重要原因。Ksenia-A Arkhipova 等^[29]通过 35 对软组织肉瘤的癌组织与癌旁组织对比后发现 flotillin-1 蛋白 mRNA 与红细胞膜整合蛋白 mRNA 有很强的相关性。上调的 flotillin-1 蛋白诱导前列腺癌细胞 PC-3 加速增殖,但确切机制目前仍然不明确^[36]。flotillin-1 蛋白在肾癌组织中的表达也高于癌旁正常组织^[37]。

对于目前本文中所概述有关 flotillin-1 在癌症中的研究,有两点需要我们引起注意:第一,现在多种癌症研究都表明 flotillin-1 蛋白在癌症中表达普遍上调,提示其具有原癌基因作用,或可将来作为多种癌症潜在的通用分子靶点。原癌基因活性升高、表达增加或抑癌基因的失活,可使增殖信号的传递一路畅通,导致肿瘤的发生。了解哪些分子参与非正常的信号通路对于了解肿瘤细胞的存活策略尤其重要,因为这或可诱导产生靶向于化疗耐药群组的更有效治疗方式。第二,flotillin-1 蛋白在同种癌症中出现了不一致的研究结果,比如来自乳腺癌中的报道^[17,20,24]。原因一方面可能是由于分子层面研究的欠全面和深入。另一方面可能是由于 flotillin-1 蛋白的表达受培养条件和遗传背景的影响。我们实验室工作中发现 flotillin-1 蛋白的表达可以随着细胞培养密度的改变而出现变化。我们推测这可能与 flotillin-1 蛋白是一种细胞膜的脂筏标记蛋白有关。

3 结语

本文概括了 flotillin-1 蛋白在包括乳腺癌^[17-25]、肝癌^[10,26]、肺癌^[27-31]、食管鳞状癌^[32]、结肠癌^[33]在内的多种癌症中的相关研究成果。虽然 flotillin-1 蛋白在这些疾病中的分子机制仍需进一步厘清,但是现有的成果已经揭示其重要的研究价值。脂筏标记蛋白 flotillin-1 除与肿瘤^[17-37]有关之外,还和阿尔茨海默症^[38-39]、微生物入侵^[40-45]、肾病^[46]和糖尿病^[47-49]等都有关联。另外,脂筏结构通常是细胞膜上各种信号分子聚集的平台。脂筏标记蛋白 flotillin-1 在膜上与很多信号传导相关分子发生联系,而且参与胞内膜泡运输。虽然距 flotillin-1 蛋白被首先发现已 20 年,但已发表的文献表明 flotillin-1 蛋白与疾病的研究仍然处于起步阶段。希望本文能够对 flotillin-1 蛋白在疾病中的研究和潜在应用有所帮助。

参考文献:

- [1] E. RIVERA-MILLA, C. A. O. STUERMER, E. MÁLAGA-TRILLO. Ancient origin of reggie(flottillin), reggie-like, and other lipid-raft proteins: convergent evolution of the SPFH domain[J]. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 2006,63(3):343-357.
- [2] T SCHULTE, KA PASCHKE, U LAESSING, et al. Reggie-1 and reggie-2, two cell surface proteins expressed by retinal ganglion cells during axon regeneration[J]. Canadian Metallurgical Quarterly, 1997, 124(2):577-587.
- [3] J SCHULTZ, F MILPETZ, P BORK, et al. SMART, a simple modular architecture research tool identification of signaling domains[J]. Proc Natl Acad Sci, 1998,95(11):5857-5864.
- [4] N TAVERNARAKIS, M DRISCOLL, N C KYRPIDES. The SPFH domain: implicated in regulating targeted protein turnover in stomatins and other membrane-associated proteins[J]. Trends Biochem Sci, 1999, 24(11):425-427.
- [5] IOANNIS GKANTIRAGAS, BRITTA BRÜGGER, ERNSTPETER STÜVEN, et al. Sphingomyelin-enriched Microdomains at the Golgi Complex[J]. Molecular biology of the cell, 2001, 12(6):1819-1833.
- [6] DE GASSART AUDE, GEMINARD CHARLES, FEVRIER BENOIT, et al. Lipid raft-associated protein sorting in exosomes[J]. Blood, 2003, 102(13): 4336-4344.
- [7] STRAUSS K, GOEBEL C, RUNZ H, et al. Exosome secretion ameliorates lysosomal storage of cholesterol in Niemann-Pick type C disease[J]. J Biol Chem, 2010, 285(34):26279-26288.

- [8] SANTAMARÍ A A, FERNÁNDEZ PL, FARRÉ X, et al. PTOV-1, a novel protein overexpressed in prostate cancer, shuttles between the cytoplasm and the nucleus and promotes entry into the S phase of the cell division cycle[J]. *The American journal of pathology*, 2003, 162(3):897-905.
- [9] MF LANGHORST, A REUTER, CAO STUERMER. Scaffolding microdomains and beyond: the function of reggie / flotillin proteins[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2005, 62(19-20):2228-2240.
- [10] LIU Y, LV J Y, SHI J F, et al. Targeting the raft-associated Akt signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:836025.
- [11] VOLONTE D, GALBIATI F, LI S, et al. Flotillins / cavatellins are differentially expressed in cells and tissues and form a hetero-oligomeric complex with caveolins in vivo. Characterization and epitope-mapping of a novel flotillin-1 monoclonal antibody probe[J]. *The Journal of biological chemistry*, 1999, 274(18): 12702-12709.
- [12] EDGAR A J, POLAK J M. Flotillin-1: gene structure: cDNA cloning from human lung and the identification of alternative polyadenylation signals[J]. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2001, 33(1):53-64.
- [13] GLEBOV OLEG O, BRIGHT NICHOLAS A, NICHOLS BENJAMIN J. Flotillin-1 defines a clathrin-independent endocytic pathway in mammalian cells[J]. *Nature cell biology*, 2006, 8(1) 46-54.
- [14] GLEBOV OLEG O, BRIGHT NICHOLAS A, NICHOLS BENJAMIN J. Flotillin-1 defines a clathrin-independent endocytic pathway in mammalian cells[J]. *Nature cell biology*, 2006, 8(1): 46-54.
- [15] OU Y X, LIU F T, CHEN F Y, et al. Prognostic value of Flotillin-1 expression in patients with solid tumors[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52665-52677.
- [16] DENG Y, GE P, TIAN T, et al. Prognostic value of flotillins (flotillin-1 and flotillin-2) in human cancers: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:90-98.
- [17] LIN C1, WU Z, LIN X, et al. Knockdown of FLOT1 impairs cell proliferation and tumorigenicity in breast cancer through up-regulation of FOXO3a[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10):3089-3099.
- [18] AMADDII MONIA, MEISTER MELANIE, BANNING ANTJE, et al. Flotillin-1 / reggie-2 protein plays dual role in activation of receptor-tyrosine kinase / mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *The Journal of biological chemistry*, 2012, 287(10): 7265-7278.
- [19] ESWARAKUMAR V P, LAX I, SCHLESSINGER J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors[J]. *Cytokine & growth factor reviews*, 2005, 16(2):139-149.
- [20] KURRLE N, OCKENGA W, MEISTER M, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase dependent upregulation of the epidermal growth factor receptor upon Flotillin-1 depletion in breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2013,13:575.
- [21] LI L, LUO J, WANG B, et al. MicroRNA-124 targets flotillin-1 to regulate proliferation and migration in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:163.
- [22] LI Y, SHAN F, CHEN J. Lipid raft-mediated miR-3908 inhibition of migration of breast cancer cell line MCF-7 by regulating the interactions between AdipoR1 and Flotillin-1 [J]. *World J Surg Oncol*, 2017,15(1):69.
- [23] ASP N, PUST S, SANDVIG K. Flotillin depletion affects ErbB protein levels in different human breast cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9):1987-1996.
- [24] PUST S, KLOKK TI, MUSA N, et al. Flotillins as regulators of ErbB2 levels in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(29):3443-3451.
- [25] DONATELLO S, BABINA I S, HAZELWOOD L D, et al. Lipid raft association restricts CD44-ezrin interaction and promotion of breast cancer cell migration [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 2172-2187.
- [26] ZHANG S, LI J, HE F, et al. Abnormal nuclear expression of pygopus-2 in human primary hepatocellular carcinoma correlates with a poor prognosis[J]. *Histopathology*, 2014, 67(2):176-184.
- [27] LI H, WANG R M, LIU S G, et al. Abnormal expression of FLOT1 correlates with tumor progression and poor survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Tumour biology*, 2014, 35(4):3311-3315.
- [28] ZHANG PF, ZENG GQ, HU R, et al. Identification of Flotillin-1 as a novel biomarker for lymph node metastasis and prognosis of lung adenocarcinoma by quantitative plasma membrane proteome analysis[J]. *Journal of Proteomics*, 2012,77:202-214.
- [29] ARKHIPOVA KA, SHEYDERMAN AN, LAKTIONOV KK, et al. Simultaneous expression of flotillin-1, flotillin-2, stomatin and caveolin-1 in non-small cell lung cancer and soft tissue sarcomas[J]. *Bmc Cancer*, 2014, 14:100.
- [30] YANG Q, ZHU M, WANG Z, et al. 4.1N is involved in a flotillin-1/beta-catenin/Wnt pathway and suppresses cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2016,37(9):12713-12723.
- [31] GUO A Y, LIANG X J, LIU R J, et al. Flotillin-1 promotes the tumorigenicity and progression of malignant phenotype in human

- lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(9):715-722.
- [32] THORN C C, FREEMAN T C, SCOTT N, et al. Laser microdissection expression profiling of marginal edges of colorectal tumours reveals evidence of increased lactate metabolism in the aggressive phenotype[J]. *Gut*, 2009, 58(3):404-412.
- [33] MYUNG J K, YEO S G, KIM K H, et al. Proteins that interact with calgranulin B in the human colon cancer cell line HCT-116[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4):6819-6832.
- [34] GAO W, XU J, WANG F, et al. Plasma membrane proteomic analysis of human Gastric Cancer tissues: revealing flotillin 1 as a marker for Gastric Cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:367.
- [35] TOMIYAMA A, UEKITA T, KAMATA R, et al. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14):3790-3801.
- [36] GÓMEZ V, SESÉ M, SANTAMARÍA A, et al. Regulation of aurora B kinase by the lipid raft protein flotillin-1[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(27):20683-20690.
- [37] OKAMOTO T, SCHLEGEL A, SCHERER PE, et al. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "preassembled signaling complexes" at the plasma membrane[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(10):5419-5422.
- [38] Rejendran L, Knobloch M, Geiger K D, et al. Increased Aβ production leads to intracellular accumulation of Aβ in flotillin-1-positive endosomes [J]. *Neuro-degenerative diseases*, 2007, 4(2-3):164-170.
- [39] JOHN B A, MEISTER M, BANNING A, et al. Flotillins bind to the dileucine sorting motif of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 and influence its endosomal sorting [J]. *FEBS J*, 2014, 281(8):2074-2087.
- [40] KORHONEN J T, PUOLAKKAINEN M, HÄIVÄ LÄ R, et al. Flotillin -1 (Reggie -2) contributes to Chlamydia pneumoniae growth and is associated with bacterial inclusion[J]. *Infection and immunity*, 2012, 80(3):1072-1078.
- [41] LI Q R, ZHANG Q, WANG C Y, et al. Invasion of enteropathogenic Escherichia coli into host cells through epithelial tight junctions [J]. *Febs Journal*, 2008, 275(23):6022-6032.
- [42] GEMMA C, BERNSTONE L, SANGANI D, et al. HIV entry in macrophages is dependent on intact lipid rafts [J]. *Virology*, 2009, 386(1):192-202.
- [43] KOCH G, WERMSE C I, ACOSTA I C, et al. Attenuating Staphylococcus aureus Virulence by Targeting Flotillin Protein Scaffold Activity[J]. *Cell chemical biology*, 2017,24(7):845-857.
- [44] HUTTON M L, D'COSTA K I, ROSSITER A E, et al. A Helicobacter pylori Homolog of Eukaryotic Flotillin Is Involved in Cholesterol Accumulation, Epithelial Cell Responses and Host Colonization[J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017, 7:219.
- [45] GARCÍA-FERNÁNDEZ E, KOCH G, WAGNER RM, et al. Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance[J]. *Cell*, 2017, 171(6):1354-1367.
- [46] JERMAN S, WARD H H, LEE R, et al. OFD1 and flotillins are integral components of a ciliary signaling protein complex organized by polycystins in renal epithelia and odontoblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106330.
- [47] JIANG M, JIA L, JIANG W, et al. Protein dysregulation in red blood cell membranes of type 2 diabetic patients[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309(1):196-200.
- [48] GALAZIS N, AFXENTIIOU T, XENOPHONTOS M, et al. Proteomic biomarkers of type 2 diabetes mellitus risk in women with polycystic ovary syndrome[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168(2):R33-R43.
- [49] CHEN K, WU Q, HU K, et al. Suppression of Hepatic FLOT1 (Flotillin-1) by Type 2 Diabetes Mellitus Impairs the Disposal of Remnant Lipoproteins via Syndecan-1[J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2018, 38(1):102-113.

(本文编辑 匡静之)