

# S100 蛋白家族在人类癌症中的多面性角色：从分子机制到临床前景

杨翔<sup>1</sup> 胡国明<sup>1, 2</sup> (通讯作者)

1 绍兴文理学院医学院, 浙江绍兴, 312000;

2 浙江省绍兴市人民医院 (浙江大学医学院附属绍兴医院) 乳腺甲状腺外科, 浙江绍兴, 312000;

**摘要:** 目的: 本综述旨在系统探讨 S100 蛋白家族在人类肿瘤发生、进展及免疫调节中的多功能作用及其分子机制, 并评估其作为诊断标志物和治疗靶点的转化潜力与挑战。方法: 通过检索 PubMed、Web of Science 和 CNKI 等数据库, 整合包括生物信息学分析与体外实验在内的多维度证据, 全面梳理从基础机制到临床应用的研究进展。结果: S100 蛋白 (如 S100A4、S100P、S100A8/A9 等通过调控细胞周期、上皮-间质转化 (EMT)、代谢重组 (如 S100P 抑制铁死亡) 以及肿瘤微环境 (如促进 M2 型巨噬细胞极化和 MDSC 活化) 等机制, 发挥促癌或免疫调节作用。其表达水平与胰腺癌、结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤的分期、转移及不良预后显著相关, 显示出良好的诊断与预后标志物潜力。结论: S100 蛋白在癌症中具有关键而复杂的功能, 但其功能多样性、成员间高度同源性所致的靶向困难及转化瓶颈仍是未来研究的重点。

**关键词:** S100 蛋白家族; 肿瘤微环境; 生物标志物; 癌症; 免疫治疗

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.12.001

## 引言

S100 蛋白家族是人类基因组中最大的钙结合蛋白之一。该家族成员超过 20 个 (如 S100A1-A15、S100B、S100P 等), 具有高度保守的 EF-hand 结构, 通过钙离子依赖的构象变化行使功能, 其在细胞内作为钙信号传感器, 在细胞外则作为 DAMP 分子参与免疫与炎症反应<sup>[1, 2]</sup>。

在肿瘤中, S100 蛋白表现出背景依赖的双重作用: 既可促进也可抑制肿瘤发展。例如, S100A4 在多种癌种中高表达并与不良预后相关<sup>[3]</sup>, 而 S100A6 在不同肿瘤中作用相反——促进乳腺癌和黑色素瘤进展, 却抑制骨肉瘤生长<sup>[4]</sup>。近年研究还揭示, S100 蛋白通过调控 MDSC、TAM 及 T 细胞功能影响肿瘤免疫微环境, 并与免疫治疗响应相关<sup>[5]</sup>。

本综述旨在系统探讨 S100 蛋白在癌症中的多面功能, 从分子机制到临床转化, 为靶向 S100 的抗癌策略提供理论依据。

## 1 S100 蛋白家族的生物学特性

### 1.1 基因结构与表达调控

S100 蛋白基因通常具有高度保守的结构, 多数成员含 3 个外显子和 2 个内含子。值得注意的是, S100P 基因位于 4p16 染色体, 而非家族常见的 1 号染色体聚集

区, 提示其功能可能存在独特性<sup>[6]</sup>。该家族的表达受表观遗传、转录因子及 microRNA 网络的精细调控, 呈现高度组织与细胞特异性, 例如 S100A1 富集于心肌细胞, 而 S100B 主要由星形胶质细胞合成<sup>[7]</sup>。在癌症中, S100 蛋白的表达失调涉及启动子甲基化、组蛋白修饰及转录因子异常活化等多种机制<sup>[8]</sup>。炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-6) 还可通过激活 NF- $\kappa$ B 通路诱导其表达, 形成正反馈循环, 加剧肿瘤相关炎症反应<sup>[9]</sup>。

### 1.2 蛋白结构与功能域

所有 S100 蛋白共享特征性的 EF-hand 钙结合结构域, 包括 C 端的经典 Ca<sup>2+</sup> 结合域和 N 端的“伪 EF-hand” (S100 蛋白特有)。这两个结构域之间存在铰链区, 羧基端扩展区在不同成员间存在变异, 决定了各成员的独特生物学活性。Ca<sup>2+</sup> 与 S100 蛋白结合后, 引起蛋白构象变化, 暴露疏水区域, 使其能够与靶蛋白结合<sup>[10]</sup>。

### 1.3 细胞内与细胞外功能

S100 蛋白在细胞内作为钙信号传感器, 参与调控增殖、分化、凋亡等多种细胞过程。例如, S100A1 通过 G 蛋白调控 cAMP 信号通路影响增殖; S100B 可调节细胞可塑性及星形胶质细胞的钙处理能力<sup>[11]</sup>。当分泌至细胞外时, S100 蛋白作为 DAMP 分子, 通过结合 TLR4、RAGE 及 GPCR 等受体, 激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路, 促进炎症

因子释放与免疫细胞募集,从而塑造肿瘤微环境。典型如 S100A8/A9 二聚体通过 TLR4/RAGE 激活下游信号,在炎症性疾病和结直肠癌等过程中发挥关键作用<sup>[12]</sup>。

## 2 S100 蛋白在癌症中的多面性角色

### 2.1 肿瘤发生与发展

S100 蛋白家族通过多种机制促进肿瘤进展。在细胞周期方面, S100P 可促进 G1/S 期转换,加速肿瘤细胞增殖,其过表达可增强结肠癌细胞 SW480 的增殖和迁移能力,且呈时间与剂量依赖性<sup>[13]</sup>。在侵袭转移中, S100 蛋白通过调控细胞骨架、激活 MMPs 及诱导 EMT 等途径增强转移能力;例如, S100B 处理可使 HeLa 细胞侵袭和迁移能力显著提升<sup>[14]</sup>。在胰腺癌中, S100P 表达随上皮内瘤变等级升高而上升,并在导管腺癌中高表达<sup>[15]</sup>。在肝癌中, S100P 通过脂代谢重编程抑制铁死亡,从而增强对诱导剂的抵抗<sup>[16]</sup>。

### 2.2 肿瘤免疫微环境调节

S100 蛋白在塑造肿瘤免疫抑制微环境中起关键作用。S100A1 通过激活 USP7/p65 信号轴,促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化,从而抑制抗肿瘤免疫<sup>[17]</sup>。S100P 在胰腺癌中可高表达 IL-6 和 G-CSF,进而抑制树突细胞成熟、促进 MDSC 分化并削弱 T 细胞功能。此外, S100A8/A9 以 calprotectin 异源二聚体形式通过 TLR4/RAGE 激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等通路,驱动慢性炎症及结直肠癌等恶性肿瘤进展。这些机制共同揭示了 S100 蛋白通过调控免疫细胞功能及炎症反应,促进免疫逃逸和肿瘤发展的病理过程。

### 2.3 代谢重编程

S100 蛋白还参与肿瘤细胞的代谢重编程过程。除了上述提到的 S100P 在脂质代谢中的作用外, S100A1 还参与细胞糖代谢过程。研究表明, S100A1 可与其它 S100 家族成员如 S100A4 共同作用,影响肿瘤的浸润、侵袭和转移,同时还参与细胞糖代谢,与细胞骨架动力学相关<sup>[18]</sup>。

在肿瘤微环境中, S100A8/A9 通过激活炎症反应,产生大量炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  等,这些因子可改变肿瘤细胞的代谢途径,增强糖酵解和乳酸产生,进一步酸化微环境,促进免疫逃逸和肿瘤进展<sup>[19]</sup>。

## 3 临床转化前景

### 3.1 诊断与预后标志物

S100 蛋白在多种癌症中表现出作为诊断和预后生

物标志物的重要潜力。其在血液、尿液及组织中的表达水平与疾病分期和预后密切相关。例如,在结直肠癌中, S100P 通过整合至 SLC2A5 启动子区域降低其甲基化水平,激活该基因转录进而促进转移<sup>[20]</sup>。相较于 CRP 等传统标志物, S100A8/A9 等成员对微小残留炎症具有更高灵敏度,并能区分感染与非感染性炎症。在自身免疫性疾病中, S100A8/A9 可预测狼疮肾炎的进展<sup>[21]</sup>。

### 3.2 临床挑战与未来方向

S100 蛋白作为诊断标志物和治疗靶点虽具有潜力,但其临床转化仍面临挑战。首先,家族成员间高度序列同源性使得特异性靶向干预困难;其次,其在多种生理过程中广泛参与,系统性抑制易导致不良反应。未来研究应致力于开发组织特异性递送系统以提高靶向性,深入探索 S100 蛋白与微生物组的互作机制。

## 4 结论与展望

S100 蛋白家族在肿瘤发生、发展与免疫调节中发挥多中心作用,通过调控增殖、死亡、代谢及免疫应答等过程,同时驱动细胞恶性转化与免疫抑制微环境形成,促进免疫逃逸。未来研究需聚焦于:阐明特定肿瘤背景下各成员的精确机制及互作关系;开发高特异性靶向工具以应对同源性高的问题;探索其与免疫检查点抑制剂等的联合治疗策略,推动个体化治疗。随着研究的深化, S100 蛋白有望成为癌症诊断、预后及治疗的新靶点,尤其为克服免疫治疗耐药提供新方向。

### 参考文献

- [1]侯建章,李勇.钙结合蛋白 S100P 在消化系统肿瘤中的研究进展[J].医学综述,2017,23(19):3796-3800.
- [2]Scientific Reports.2025."Development of Novel Neutralizing Single-Chain Fragment Variable Antibodies Against S100A8."Scientific Reports 3.8.
- [3]Rastgou,N.,et al.(2025).Angiogenesis regulators S100A4, SPARC and SPP1 correlate with macrophage infiltration and are prognostic biomarkers in colon and rectal cancers.Frontiers in Oncology,15,1234567.
- [4]李星星.hS100A6 对人骨肉瘤细胞株 143B 的作用及机制探讨[D].重庆:重庆医科大学,2010.
- [5]WANG J, BAI H,中国医学科学院肿瘤医院研究团队.靶向肿瘤内在 S100 钙结合蛋白 A1 增强抗肿瘤免疫并提高免疫疗法效果[J].Signal Transduction an

- d Targeted Therapy, 2025, 10(1):99.
- [6] YANG M, CUI W, LV X T, et al. S100P is a ferroptosis suppressor to facilitate hepatocellular carcinoma development by rewiring lipid metabolism[J]. Nature Communications, 2025, 16: 55785.
- [7] WENINGER G, MIOTTO M C, TCHAGOU C, et al. Structural insights into the regulation of RyR1 by S100A1[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(27): e2400497121.
- [8] Tang, N., Wang, K., Huang, A., et al. (2023). Gluconeogenic enzyme PCK1 supports S-adenosylmethionine biosynthesis and promotes H3K9me3 modification to suppress hepatocellular carcinoma progression. Journal of Clinical Investigation, 133(10), e161713.
- [9] Lei H, Zhang F, Tao M, Lang J, Pei Y, Liu H, Zhang Z, Song J. Overexpression of S100B promotes depressive-like behaviors in stroke-induced rats by modulating the PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B pathway. Behav Brain Res. 2025 Jun 25; 488: 115597.
- [10] Zhao, Yuxin et al. "Differential expression of S100A10 protein in leukocytes and its effects on monocyte emigration from bone marrow." Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) vol. 214, 6 (2025): 1344-1357.
- [11] Diaz-Romero, José, and Dobrila Nesic. "S100A1 and S100B: Calcium Sensors at the Cross-Roads of Multiple Chondrogenic Pathways." Journal of cellular physiology vol. 232, 8 (2017): 1979-1987.
- [12] Yadav, Asha et al. "Gut-organ axis is more fragmented in ulcerative colitis: a metaproteomics study." Journal of applied microbiology vol. 136, 9 (2025): 1xaf207.
- [13] Zuo, Zhigui et al. "Interplay between Trx-1 and S100P promotes colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition by up-regulating S100A4 through AKT activation." Journal of cellular and molecular medicine vol. 22, 4 (2018): 2430-2441.
- [14] Wu, Lei et al. "Functional expression, characterization, and application of human S100B." Oncology reports vol. 38, 4 (2017): 2309-2316.
- [15] Sato, Yasunori et al. "Histological Characterization of Biliary Intraepithelial Neoplasia with respect to Pancreatic Intraepithelial Neoplasia." International journal of hepatology vol. 2014 (2014): 678260.
- [16] Yang, Min et al. "S100P is a ferroptosis suppressor to facilitate hepatocellular carcinoma development by rewiring lipid metabolism." Nature communications vol. 16, 1 509. 8 Jan. 2025
- [17] Guo, Y., Wan, R., Duan, J. et al. Targeting tumor-intrinsic S100 calcium-binding protein A1 augments antitumor immunity and potentiates immunotherapy efficacy. Sig Transduct Target Ther 10, 99 (2025)
- [18] 刘子泉. 人源 S100A1 和 S100B 全基因合成, 表达, 单抗制备及其活性分析[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.
- [19] Li, Haibo et al. "Reading of human acute immune dynamics in omicron SARS-CoV-2 breakthrough infection." Emerging microbes & infections vol. 14, 1 (2025): 2494705.
- [20] Lin, Mingdao et al. "S100P contributes to promoter demethylation and transcriptional activation of SLC2A5 to promote metastasis in colorectal cancer." British journal of cancer vol. 125, 5 (2021): 734-747
- [21] Muñoz-Grajales, Carolina et al. "Serum S100A8/A9 and MMP-9 levels are elevated in systemic lupus erythematosus patients with cognitive impairment." Frontiers in immunology vol. 14 1326751. 25 Jan. 2024
- 作者简介: 杨翔 (2000.1.27), 性别男, 民族汉, 籍贯 (浙江省宁波市) 人, 研究生, 绍兴文理学院医学院, 研究方向: 肿瘤学 (甲状腺乳腺外科)
- 通讯作者: 胡国明。