

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¹ 胡国明^{1, 2 (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^[1, 2]。

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^[3], 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^[4]。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^[5]。

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^[6]。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^[7]。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^[8]。炎性细胞因子 (如 TNF-α、IL-6) 还可通过激活 NF-κB 通路诱导其表达, 形成正反馈循环, 加剧肿瘤相关炎症反应^[9]。

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^{2+} 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^{2+} 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^[10]。

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 可调节细胞可塑性与星形胶质细胞的钙处理能力^[11]。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-κB 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^[12]。

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^[13]。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^[14]。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^[15]。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^[16]。

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^[17]。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-κB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^[18]。

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-α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^[19]。

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^[20]。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^[21]。

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 and

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, MIOOTTO 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-adeno sylmethionine 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- κ 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。