S100A4检测在结直肠癌中研究进展

娜日罕1 董莉2 周红3

内蒙古医科大学附属医院 检验科 010030

摘要：目前结直肠癌的发病率与病死率逐渐升高，在我国位居恶性肿瘤第5位。在近几年的研究当初，已发现S100A4在结直肠癌的发生及发生中起重要的调控作用。通过与钙离子结合，改变构象，通过与相应的靶蛋白结合发挥其生物学功能。本文主要就S100A4与结直肠癌癌的有关研究进展加以综述。

关键词：S100A4蛋白；结直肠癌；

**Abstract** ：In recent years, the incidence and mortality of colorectal cancer have gradually increased, ranking fifth in China for malignant tumors. In recent years of research, S100A4 has been found to play an important role in the regulation and occurrence of colorectal cancer. By binding to calcium ions, the conformation is changed, and its biological function is exerted by binding to the corresponding target protein. This article reviews the research progress of S100A4 and colorectal cancer。

**KEY WORDS：** S100A4 protein； colorectal cancer

1.S100蛋白的概述

S100是S100家族由21种酸性Ca2 +结合蛋白组成，主要在星形胶质细胞集中。 这些蛋白高度保守并作为细胞内Ca2 +传感器和细胞外因子起作用。 尽管涉及该蛋白质的多种疾病（肿瘤疾病，急性脑损伤，神经退行性疾病，先天性/围产期疾病，精神疾病）降低了其特异性，但其水平仍然是监测疾病趋势的重要辅助手段[1]。

1. S100蛋白结构

S100蛋白是具有低分子量（9-13 kDa）组织和细胞特异性表达的同源细胞内钙结合型，其特征是脊椎动物特有的EF-手基序，具有形成同源二聚体，异源二聚体和寡聚体的能力[2]。 单体（10-12 kDa）是α或β亚基，或各自由两个“手”组成[2,7]。 两个α亚基的二聚体是ter S100A，两个β亚基SI00B的二聚体，以及一个α和一个β亚基S100A的异二聚体。 每个单体的特异性可能是在每个EF手之间的C端区域和“铰链”区域确定的。 Isobe等人阐明了S100蛋白的主要氨基酸序列，并且逐渐揭示了Sl00基因的结构[2-3]

3.S100蛋白家族

S100蛋白家族由24个成员组成，这些成员在功能上分为三个主要亚组：仅发挥细胞内调节作用的成员，具有细胞内和细胞外功能的成员以及主要发挥细胞外调节作用的成员[4]。尽管这些成员表现出高度的结构相似性，但在功能上不可互换，并且它们参与广泛的生物学过程，例如增殖，迁移和/或侵袭，炎症和分化。

4.S100蛋白的生物功能

S100B 蛋白有 5 种主要的细胞内功能: ①调节蛋白激酶介导的磷酸化; ②调节酶活性; ③维持细胞形态和运动; ④影响某些信号转导途径; ⑤促进钙离子稳态。在细胞外，S100 蛋白可与晚期糖基化终末产物受体结合激活细胞内信号转导途径[3]。细胞外S100蛋白通过激活表面受体，G蛋白偶联受体，清道夫受体或硫酸乙酰肝素蛋白聚糖和N聚糖，以自分泌和旁分泌方式起作用[2]。例如神经元存活和延伸（S100B），细胞凋亡（S100A4和S100A6），炎症（ S100B，S100A8 / A9，S100A11和S100A12），自身免疫（S100A8 / A9），趋化性（S100A8 / A9）和细胞增殖与存活（S100P，S100A7）。 已知S100B，S100P，S100A4，S100A6，S100A8 / A9，S100A11和S100A12通过与细胞表面受体（主要是高级糖基化终产物的受体（RAGE））相互作用而起作用，而S100A8 / A9则与Toll样受体（TLRs）结合[3]。

1. S100A4蛋白与结直肠癌

结直肠癌是目前临床肿瘤疾病中常见的恶性肿瘤，我国结直肠癌发病率和死亡率均位居恶性肿瘤第5位，其发病率及死亡率均呈上升趋势，因此早诊断早治疗是结直肠癌防治研究的重要内容[5]。细胞不受控制的生长和侵袭/转移是癌症的两个特征。 异常细胞增殖，不同增生程序的干扰，正常细胞凋亡的丧失，血管生成/侵袭/转移的增加以及免疫系统的逃避都是癌的恶性表型[6]。S100A4在癌症进展和转移中起重要作用。

S100A4（也称为成纤维细胞特异性蛋白1）是S100钙结合蛋白家族的成员，首先被克隆到转移细胞和成纤维细胞中，且在多种细胞中表达，如成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和恶性细胞[7]。S100A4主要通过刺激细胞存活和增殖，增加肿瘤细胞的运动性和侵袭性，改变肿瘤细胞的粘附性，维持慢性炎症和促进血管生成来促进肿瘤的生长和发展[7]，其次还可通过与靶蛋白相互作用发挥其生物学功能，如肿瘤抑制因子p53，蛋氨酸氨基肽酶2和白细胞共同抗原相关（LAR）跨膜酪氨酸磷酸酯相互作用蛋白脂蛋白-β1来促进肿瘤转移[8]。因为S100A4蛋白具有胞内和胞外两种形态的功能，细胞内S100A4具有调节血管生成、细胞存活、运动、侵袭和转移等[9]。

S100A4的α基因定位于染色体的 1q21 区域。在肿瘤组织中此区的基因常常频繁重组，从而引起 S100A4 基因表达的失控，导致肿瘤的发生和发展[9-10]。研究证明S100A4蛋白在大肠癌组织中高表达；且癌组织中 S100A4 蛋白表达与 TNM 分期、 肝转移、淋巴结转移明显相关。说明其参与了肿瘤的发生与发展[11]。 S100蛋白之间化学结合形成二聚体在骨髓细胞分化早期和循环中的粒细胞、单核细胞、上皮细胞、炎症病变早期渗出的炎性细胞中表达, 对大肠癌的发生和发展起促进作用[12-13]。Hongyan Chen研究发现S100蛋白可通过与细胞内相关信号调节通路相互作用，在细胞内定位并调控细胞生长、细胞周期进程和凋亡。尤其是S100A4与p53相互作用，影响p53的转录活性，从而导致参与细胞存活、增殖和凋亡的p53靶基因的表达变化[6]。 另一方面，Basorgun[14]指出由于 S100A4 蛋白参与了血管的形成，具备很强的促血管生成作用，可作为血管生成因子对血管形成起直接作用。肿瘤的新血管形成提供营养来促进其生长和转移。VEGF（血管内皮生长因子）作为血管生成过程中的主要血管生成分子，它能降低血管屏障作用，增加通透性，介导内皮细胞迁移和浸润，诱导新生血管形成，促进肿瘤细胞的快速生长[15]。并且实验证明，S100A4能通过P13K/AKT/mTOR信号通路上调VEGF表达，发挥诱导结直肠癌细胞生存、转移而控制肿瘤细胞发展[16]。

6 S100A4蛋白的检验

CEA作为结直肠癌最常用的肿瘤标志物之一，广泛用于结肠癌的诊断及预后，特别术后监测肿瘤的复发及转移[17]，但特异性较差，所有消化道肿瘤均升高；经研究发现CEA 假阳性的测试结果在 5-10ng/ml 的范围常见 [18]。 参考文献[19-22]中的作者曾纪权、胡剑浩、傅家欣、刘伟等研究[19-22]中已得出结论，S100A4在结直肠癌中表达上调，并与结直肠癌的分化、浸润、转移呈相关性，可反映结肠癌恶性程度。S100A4的检测由过去的酶联免疫吸附试验半定量方法，发展为目前的化学发光定量检测，可以快速的批量的自动化检验，且灵敏度高，特异性高（试剂采用单克隆抗体包被）。S100A4与CEA联合检测可以提高其诊断的灵敏度和特异性，对早期发现，肿瘤筛查应该更有意义；由于S100A4可诱导结直肠癌细胞生存、转移；那么动态观察其量的变化，是否对肿瘤的复发及转移有提示作用？有待进一步的研究。

参考文献：

[1]. Michetti, F., et al., The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. J Neurochem, 2019. 148(2): p. 168-187.

[2]Nair SM. Diagnostic and histogenetic significance of s 100 protein in oral diseases. Oral Max Path J. 2013; 4(1):302-08

[3]. Kuberappa, P.H., et al., Certainty of S100 from Physiology to Pathology. J Clin Diagn Res, 2016. 10(6): p. ZE10-5.

[4]Functions of S100 Proteins[J]. Current Molecular Medicine, 2013, 13(1):24-57.

[5]中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会外科专委会. 中国结直肠癌县域医师诊疗指南-外科部分（2019版草案）[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(5):433-438.

[6]Chen H , Xu C , Qing’e Jin, et al. S100 protein family in human cancer[J]. Am J Cancer Res, 2014, 4(2):89-115.

[7]Hou S , Tian T , Qi D , et al. S100A4 promotes lung tumor development through β-catenin pathway-mediated autophagy inhibition[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(3):277.

[8]Fei F , Qu J , Zhang M , et al. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review[J]. Oncotarget, 2017, 8(42).

[9]王金松, 曾树林. S100蛋白在大肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 微循环学杂志, 2011(01):6+10+47-48+51.

[10]李丹, 曾智, 吴杰, et al. S100蛋白在结直肠癌发生发展中的作用及机制研究进展[J]. 医学综述, 2017(8).

[11]张荣君, 邹德龄, 刘维波. 大肠癌中P73、S100A4蛋白的表达及意义%Expression and Significance of S100A4 and P73 Protein in Colorectal Cancer[J]. 中医药临床杂志, 2017, 029(006):866-869.

[12]Zhou Y , Li Z , Ding Y , et al. Overexpression of S100A4 protein may be associated with the development and progression of pancreatic cancer[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2018, 14(8):159.

[13]刘建捷, 高华, 许新才, et al. 结肠癌中AGR2和S100A4的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, v.34(04):86-89.

[14]Cumhur İbrahim Başsorgun, Betül Unal, Erin N , et al. S100A8 and S100A9 Positive Cells in Colorectal Carcinoma: Clinicopathological Analysis[J]. Gastroenterology Research & Practice, 2014, 2014:943175.

[15]Costache M I , Ioana M , Iordache S , et al. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: a review of the literature[J]. Romanian Journal Of Internal Medicine, 2015, 53(3).

1. 赵滢,高立红,王楠,鲍晨辉,张天彪.S100A4基因沉默对人胃癌细胞中P13K/AKT/mTOR信号通路及VEGF表达的影响[J].解剖科学进展,2018,24(04):354-356.

[17] 张俊,李晓洁.四种血清肿瘤标志物在结直肠癌患者中的诊断价值分析[J].川北医学院学报,2019,34(06):719-721

[18] 曾纪权,郑智,何勤思,朱伟,郝晶,郑舞,肖凯.结直肠癌根治术后癌胚抗原假阳性的表达及临床意义[J].江西医药,2019,54(12):1533-1534+1537.

[19] 胡剑浩.S100A4蛋白在结肠腺瘤和结肠癌中的表达[J].肿瘤学杂志,2011,17(05):353-355.

[20]傅家欣,徐瑛,高志斌.结肠癌组织中AGR2、S100A4的表达及与临床病理特征及预后的关系[J].重庆医学,2020,49(05):709-713.

[21]刘伟,王勇,丁妍,马建亭.S100A4在结直肠癌组织及细胞系中的表达水平及与临床病理特征的相关性[J].河北医药,2019,41(24):3699-3703