

S100A8和S100A9与肾细胞癌关系的研究进展

白吉祥¹, 宋 静¹, 何春艳¹, 王书惠^{2*}

¹牡丹江医学院附属红旗医院泌尿外科, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医学院附属红旗医院中西医结合与老年病科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月5日

摘 要

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统中最常见的肿瘤类型之一, 在泌尿系统中, 发病率居于首位的是前列腺癌, 其次是膀胱癌, RCC紧随其后, 位居第三。RCC早期发现经治疗后治愈率高, 中晚期行肾切除术, 术后效果不佳, 药物治疗效果亦不显著。S100A8和S100A9隶属于S100蛋白家族, 二者可以形成结构稳定的异二聚体——钙卫蛋白, 近年来研究显示, S100A8和S100A9与RCC之间具有密不可分的联系。本文对S100A8和S100A9与RCC之间的关系及应用前景进行综述, 以期对RCC的诊断、治疗及靶向药物的研发提供更多的思路和方向。

关键词

S100A8, S100A9, 钙卫蛋白, 肾细胞癌

The Relationship between S100A8 and S100A9 and Renal Cell Carcinoma

Jixiang Bai¹, Jing Song¹, Chunyan He¹, Shuhui Wang^{2*}

¹Department of Urology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine & Geriatrics, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Jun. 3rd, 2023; accepted: Jun. 28th, 2023; published: Jul. 5th, 2023

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common types of tumor in the urinary system. In the urinary system, the incidence of prostate cancer is the highest, bladder cancer was second, fol-

*通讯作者。

文章引用: 白吉祥, 宋静, 何春艳, 王书惠. S100A8 和 S100A9 与肾细胞癌关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10707-10712. DOI: 10.12677/acm.2023.1371495

lowed by RCC in third place. If RCC is not found in early stage, the curative rate is high. When RCC develops to middle and late stage, nephrectomy will be performed. S100A8 and S100A9 are members of the S100 protein family, which can form calprotectin, a stable heterodimer. Recent studies have shown that S100A8 and S100A9 are closely related to RCC. This article reviews the relationship between S100A8 and S100A9 and RCC and their application prospect, in order to provide more ideas and directions for the diagnosis, treatment and research and development of targeted drugs for RCC.

Keywords

S100A8, S100A9, Calprotectin, Renal Cell Carcinoma

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称肾癌, 源于肾小管上皮细胞, 常见类型包括透明细胞肾细胞癌(ccRCC)、乳头状肾细胞癌(PRCC)及嫌色细胞肾细胞癌(ChRCC)等, 是泌尿系统中最常见的肿瘤类型之一, 约占全球所有肿瘤的 2.2%。流行病学调查显示, 肾癌居全球男性常见癌症排行榜第六, 居全球女性常见癌症排行榜第十[1], 男性发病率高于女性, 男女发病率比值约为 2:1, 世界范围内每年因 RCC 而死亡的人数接近 18 万[2]。近年来, 随着社会发展及人们生活节奏、饮食习惯等多方面因素的改变, 全球范围内 RCC 发病率以每 10 年 2%~3% 的速度呈上升趋势[3]。RCC 初期的肾外表现易与他病混淆, 误诊误治, 以至于错过疾病的最佳治疗时间, 致使贻误病情。如若患者出现典型的“肾癌三联征”, 即血尿、疼痛、腹部包块, 再行就诊, 则肿瘤多已侵入至肾盂后方, 疾病进入到中晚期阶段[4], 治疗时首选肾切除术, 放疗、化疗、靶向药物及免疫治疗等临床疗效均不显著, 且容易复发。大多数早期 RCC 患者是通过腹部超声检查无意间被发现, 但多数患者前来就诊, 皆已出现血尿或疼痛或腹部包块, 疾病多已深入发展。数据统计显示, 患者确诊中晚期 RCC 后, 五年生存率仅为 5%~20% [5]。因此早期诊断 RCC 对于提高患者生存率及治愈率具有十分重要的意义。

2. S100 蛋白家族

2.1. S100 蛋白

上世纪 60 年代 Moore 等在牛脑中分离出一种可溶于 100% 硫酸铵溶液的酸性蛋白质, 被命名为 S100, S100 蛋白自此被人类发现。该蛋白家族不断壮大, 已有超过 20 个成员共同构成 S100 蛋白家族。每个成员均有两个具有 EF 手型结构的 Ca^{2+} 结合区域(α 螺旋-环- α 螺旋), 通过铰链区域相连, 其中靠近 C 端的 Ca^{2+} 结合区域与 Ca^{2+} 具有高亲和性, 靠近 N 端的 Ca^{2+} 结合区域具有 S100 家族自身的特异性[6] [7]。该蛋白家族, 在细胞内可以作为 Ca^{2+} 感应器, 当 Ca^{2+} 浓度发生变化时, 诱导 S100 蛋白家族构象发生改变; 在细胞外可以作为细胞外因子, 参与并调节诸多细胞反应。

癌症具有不受控制的细胞生长、细胞转移及免疫逃逸等基本特征[8], S100 蛋白家族成员众多, 其生物学效应亦是繁复多样, 他们可以促进细胞增殖、细胞凋亡、促使细胞转移及免疫逃逸等, 从而满足癌症发生及变化的基本条件, 加速癌症的发展进程[9]。近年来研究发现, 罹患癌症人群大多数存在 S100

蛋白家族多个成员表达的失调。譬如在膀胱癌中 S100A4 及 S100A13 表达水平升高[10] [11], 在卵巢癌中 S100A1 及 S100A10 表达水平升高[12] [13], 在鼻咽癌中 S100A8 及 S100A9 表达水平升高[14]。这些均证实 S100 蛋白家族与癌症之间具有密切的联系, 这些发现不仅为未来癌症的诊断提供更多的新思路, 同时也为癌症治疗药物的研发提供新的切入点。

2.2. S100A8、S100A9

在 S100 蛋白家族中, S100A8 是相对分子质量为 10.84 kDa 的蛋白质, S100A9 是相对分子质量为 13.2 kDa 的蛋白质, 前者由 93 个氨基酸组成, 后者由 114 个氨基酸组成。根据命名方式的侧重点不同, 二者在不同情况下具有不同的名称。S100A8 及 S100A9 可作为胞内 Ca^{2+} 感应器, 与胞外 Ca^{2+} 相结合, 所以 S100A8、S100A9 也分别被称之为钙粒蛋白 A、钙粒蛋白 B; 在其他文献中也可见 S100A8 被称为 L1 轻链抗原、p8, S100A9 被称为 L1 重链抗原、p14 等[15]。在细胞内, 二者通常以非共价键形成结构稳定的异二聚体——钙卫蛋白, 广泛存在于人体的组织之中, 常以异二聚体的形式存在于机体内部[16], 协同发挥生物学效应, 譬如其可与胞外离子相结合, 促使蛋白的构象发生改变, 暴露出与靶蛋白相互作用的结合位点, 从而参与细胞骨架重排和花生四烯酸代谢等[17]。S100A8 和 S100A9 多表达于单核细胞、巨噬细胞等髓系相关细胞内。当机体处于某些特殊情况下, 如机体在应激状态下或机体伤口在愈合过程中, 二者亦可在非髓系细胞内表达, 如血管内皮细胞和上皮细胞等[18]。

在二者生物学效应之中, 肿瘤及炎症等病理过程的产生及发展与之密切相关。其一 S100A8 和 S100A9 的染色体均位于 1 号染色体的 1q21 区带, 因该区带稳定性差, 所以在染色体拷贝等过程中极易发生染色体的缺失及移位, 为肿瘤的发生发展创造极大的条件, 所以肿瘤与 S100A8 和 S100A9 密不可分[19]。其二当机体发生炎症反应时, 处于胞内的 S100A8 和 S100A9 被大量释放到胞外, 位于胞外的 S100A8 和 S100A9 可以与免疫细胞表面的 Toll 样受体或者晚期糖基化终末产物受体等受体相结合, 形成正向反馈通路并产生级联信号, 进一步放大炎症反应[20]。而炎症与肿瘤之间也具有深厚的联系。Galenus 最早提出炎症与肿瘤之间具有一定相关性, 他认为炎症可以促进肿瘤进一步的发展变化[21]。Rudolf Virchow 通过在肿瘤内发现白细胞的存在为 Galenus 提出的这一理论提供强有力的证据[22]。数据统计显示, 目前已有超过 20% 的癌症与炎症反应息息相关。

3. S100A8、S100A9 与肾细胞癌

3.1. 在 RCC 中呈现高表达状态

近年来, 有研究证实 S100A8 和 S100A9 的表达在 RCC 患者中均有不同水平的升高。Ebbing 等[23] 对 181 名患者进行临床观察, 采集患者组织样本, 同时采集患者尿液样本, 其中包含 41 名 RCC 患者, 观察结果显示, RCC 患者与健康组人群尿液相比, 前者 S100A8 及 S100A9 构成的异二聚体——钙卫蛋白的浓度显著高于后者, 且免疫组织化学染色也显示 S100A8 和 S100A9 在 RCC 患者组织的毛细血管之中呈现出高表达状态。张利民等[24] 对 99 名患者进行临床观察, 采集患者血样, 通过研究发现, RCC 患者血清 S100A8 mRNA 及 S100A9 mRNA 表达水平均上调, 免疫组织化学染色结果也显示 RCC 患者血清中 S100A8 及 S100A9 的表达较健康组人群显著增多。

3.2. 与 RCC 分期及预后密切相关

吴芳等[25] 综合分析了来自多个 ccRCC 数据集的基因组和转录组数据, 分析结果显示 ccRCC 患者经免疫相关治疗后, 其预后程度与 S100A9 的表达水平显著相关。安孝政等[26] [27] 收治 152 名肾切除术后的 ccRCC 患者, 使用 ccRCC 的组织微阵列(TMA)块进行免疫组织化学检测以评估 S100A8、S100A9 的

表达水平, 评估结果显示, 在 TNM 分期及 Fuhrman 核分级中, 较高 T 分期和较高 Fuhrman 核分级的患者 S100A8、S100A9 表达显著增加。此外有专家使用基于相对和绝对定量(iTRAQ)的同量异位标签对 T1a 期 RCC 中差异表达的血清蛋白进行了分析和鉴定。样本中包括 29 例 ccRCC 患者, 24 例良性肾脏肿块患者及 18 例健康对照者等, 进行基于 iTRAQ 的质谱。结果分析显示 S100A8、S100A9 与 RCC 分期及分级具有一定关联性[28]。

3.3. 预测 RCC 治疗的靶向药物

与正常机体组织相比, RCC 组织中 S100A8 的表达与之有显著差异。Mirza 等[29]针对正常组织和 RCC 组织差异表达基因进行系统分析, 最终预测出在 RCC 整个病理变化过程中, 被干扰的信号通路可能包括白细胞外渗信号传导、LXR/RXR 通路激活等, 这些通路看似不相关联, 实际上这些通路的信号传导均有 S100A8 的参与。因此 S100A8 对于 RCC 的重要性不言而喻, 它可以被用于分子对接, 以预测药物靶标和所选药物分子之间是否具有潜在的相互作用。专家们将 S100A8 与三种抗肿瘤药物恩扎他汀、吉非替尼、米喹妥林进行分子对接, 发现这几种抗肿瘤药物之中, 米喹妥林分子对接结果显示最为理想, 优于恩扎他汀、吉非替尼的分子对接结果。

S100A8 作为重要的致炎因子, 在诱导或者放大炎症反应之中至关重要, 可进一步促进肿瘤细胞的转移。Mirza 等[30]选用四种消炎药物, 分别是阿司匹林、地塞米松、塞来昔布和双氯芬酸, 分别与 S100A8 的三维立体结构进行分子对接, 对接结果显示, 这四种消炎药物均可以和 S100A8 对接。但是由于药物大小及结构等方面的差异, 药物配体在与蛋白质靶分子的结合中表现的强度有所不同, 其中地塞米松结合强度最低, 其余三种消炎药的结合强度均强于地塞米松。

S100A8、S100A9 不仅可以推断 RCC 患者所处的疾病分期, 同时还可以判断经现有手段治疗后的 RCC 患者的预后方向, 而且 S100A8 有望成为治疗 RCC 药物的靶标, 同时某些消炎药物是 S100A8 的有效抑制剂, 或许消炎药物可以作为治疗 RCC 靶向药物的后备军之一, 但仍需进一步的深入研究。

4. 总结及展望

近年来, 大多数早期 RCC 患者均在健康体检时, 腹部超声显示异常, 随后进一步检查确诊。如若未进行健康体检, 待有典型临床症状, 再来就诊, 多数已发展至疾病中晚期, 手术、放化疗及免疫治疗等效果不理想, 患者存活率低、生活质量差。研究证实 S100A8、S100A9 在 RCC 的进展中起到了重要作用。首先, S100A8、S100A9 作为重要的致炎因子, 当机体产生炎症反应时, 髓系细胞内二者表达水平上升, 炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、脂多糖(LPS)等亦可诱导非髓系细胞如上皮细胞也合成并分泌 S100A8、S100A9, 而持续的炎症状态会促进肿瘤的形成及发展, 为肿瘤的发展变化提供必要的条件[31]。诸多临床观察结果显示, RCC 患者的血清、尿液及组织病理切片之中, 二者表达水平显著上升, 且与 RCC 分期呈正相关。分子对接、数据挖掘等分析结果显示了以 S100A8 和 S100A9 为靶标的靶向药物, 具有很高的研究价值, 在治疗 RCC 方面有广阔的研发前景。这些均说明 S100A8 和 S100A9 可以为诊断 RCC、判断疾病预后及靶向治疗 RCC 提供新的切入角度。

目前 S100A8 和 S100A9 在 RCC 中的作用机制尚未完全明确, 探究 S100A8、S100A9 与 RCC 之间关系的相关实验数量偏少, 且存在一些问题, 首先针对于临床观察, 纳入观察标准的患者样本量较少, 各个组别之间纳入患者的数量略显不对等。其次在临床观察之中, 检测患者血清、尿液或病理组织中 S100A8 和 S100A9 的表达目前大部分反映的是二者表达水平相较于正常组升高或者降低, 但升高或降低的界限并没有一个系统的统计, 如若要通过二者数值的变化为早期诊断 RCC 做好一定基础, 仍需要进行进一步的研究和数据统计。再者关于 S100A8 和 S100A9 与 RCC 之间关系的动物及细胞实验较少, 多数研究集

中在临床观察、分子对接以及数据挖掘与整理, 缺少基础方面的相关研究。此外 RCC 产生因素众多, 通过相关实验分析 S100A8、S100A9 与不同受体之间的相互作用, 从而完善对 RCC 发病机制的认知也具有十分重要的意义。最后 S100A8 和 S100A9 可以产生级联信号, 放大炎症反应通路, 激活或促进肿瘤的发生及发展, 在此方向进一步探究, 可以为开发治疗 RCC 的靶向药物提供更多的突破口, 如前所述的阿司匹林、塞来昔布等可以拮抗 S100A8, 可以针对此方向进行药物的进一步研发。我们相信随着对 S100A8 及 S100A9 研究的深入, 除了早期腹部超声检查之外, S100A8 及 S100A9 也可以成为诊断 RCC 的重要检测指标之一, 靶向治疗 RCC 的药物终将成为治疗中晚期 RCC 的重要手段, 弥补放疗及化疗治疗 RCC 效果不显著的空缺, 极大提高中晚期 RCC 患者的治愈率及生存率。

基金项目

黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-407)。

参考文献

- [1] Bahadoram, S., Davoodi, M., Hassanzadeh, S., *et al.* (2022) Renal Cell Carcinoma: An Overview of the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Giornale Italiano di Nefrologia*, **3**.
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] 陈磊. 1990-2019 年中国肾癌发病与死亡趋势分析及其预测研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2022. <https://doi.org/10.27234/d.cnki.gnhuu.2022.000780>
- [4] 常冬庆, 王勤章, 丁国富, 等. 肾癌 116 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(7): 702-703.
- [5] Patel, H.D., Gupta, M., Joice, G.A., *et al.* (2019) Clinical Stage Migration and Survival for Renal Cell Carcinoma in the United States. *European Urology Oncology*, **2**, 343-348. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.08.023>
- [6] Gonzalez, L.L., Garrie, K. and Turner, M.D. (2020) Role of S100 Proteins in Health and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1867**, Article ID: 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>
- [7] 陈思逸, 来茂德. S100 家族蛋白与肾癌关系的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(2): 223-230.
- [8] Chen, H., Xu, C., Jin, Q. and Liu, Z. (2014) S100 Protein Family in Human Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **4**, 89-115.
- [9] Bresnick, A.R., Weber, D.J. and Zimmer, D.B. (2015) S100 Proteins in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 96-109. <https://doi.org/10.1038/nrc3893>
- [10] 王斌, 肖何, 张志敏, 等. 低表达 lncRNA LINC00665 通过调控 S100A13 表达抑制膀胱癌侵袭和增殖[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(3): 209-213.
- [11] 谢顺明, 王文晓, 赵文武. miR-149-3p 通过靶向 S100A4 抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 12-17.
- [12] 王妍, 田甜, 王灵芝, 等. 钙结合蛋白 S100A1 对卵巢癌细胞 A2780 增殖和迁移的影响[J]. 精准医学杂志, 2018, 33(3): 238-241.
- [13] 颜伟, 陈潭琇, 王雅琦, 王灵芝. 沉默 S100A10 基因对卵巢癌 SKOV-3 和 A2780 细胞周期的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 532-535+539.
- [14] 胡文兵, 陶泽璋, 费新雄, 等. 鼻咽癌组织中 S100A8 和 S100A9 的表达与预后的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16): 2587-2591.
- [15] 曹文波, 莫赛军, 柯少瑞, 等. 钙结合蛋白 S100A8 和 S100A9 在慢性炎症相关肿瘤发生中的调控作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2013, 25(5): 403-406.
- [16] Wang, S., Song, R., Wang, Z., *et al.* (2018) S100A8/A9 in Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01298>
- [17] 田圆, 梁群, 潘郭海容, 吴丽丽. 钙卫蛋白 S100A8/A9 在脓毒症发生发展中的作用机制[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(11): 1143-1150.

- [18] Goyette, J. and Geczy, C.L. (2011) Inflammation-Associated S100 Proteins: New Mechanisms That Regulate Function. *Amino Acids*, **41**, 821-842. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0528-0>
- [19] 常如琦, 霍丽娟, 田玲琳, 等. S100A8、S100A9 在幽门螺杆菌相关胃癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(8): 973-976+980.
- [20] Vogl, T., Eisenblätter, M., Völler, T., *et al.* (2014) Alarmin S100A8/S100A9 as a Biomarker for Molecular Imaging of Local Inflammatory Activity. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4593. <https://doi.org/10.1038/ncomms5593>
- [21] Trinchieri, G. (2012) Cancer and Inflammation: An Old Intuition with Rapidly Evolving New Concepts. *Annual Review of Immunology*, **30**, 677-706. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075008>
- [22] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [23] Ebbing, J., Mathia, S., Seibert, F.S., *et al.* (2014) Urinary Calprotectin: A New Diagnostic Marker in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *World Journal of Urology*, **32**, 1485-1492. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1227-8>
- [24] Zhang, L., Jiang, H., Xu, G., *et al.* (2015) Proteins S100A8 and S100A9 Are Potential Biomarkers for Renal Cell Carcinoma in the Early Stages: Results from a Proteomic Study Integrated with Bioinformatics Analysis. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 4093-4100. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3321>
- [25] Wu, F., Chen, J., Yao, K., *et al.* (2022) The Infiltration of Neutrophil Granulocytes due to Loss of PTEN Was Associated with Poor Response to Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 6553-6567. <https://doi.org/10.2147/JIR.S388990>
- [26] An, H.J., Koh, H.M. and Song, D.H. (2019) S100A8 Expression May Have a Prognostic Value in CCRCC Reflecting TNM Staging and Fuhrman Nuclear Grade. *Anticancer Research*, **39**, 4681-4685. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13650>
- [27] Koh, H.M., An, H.J., Ko, G.H., *et al.* (2019) Prognostic Role of S100A9 Expression in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Medicine*, **98**, e17188. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017188>
- [28] Zhang, L., Jiang, H., Xu, G., *et al.* (2016) ITRAQ-Based Quantitative Proteomic Analysis Reveals Potential Early Diagnostic Markers of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *BioScience Trends*, **10**, 210-219. <https://doi.org/10.5582/bst.2016.01055>
- [29] Mirza, Z., Schulten, H.J., Farsi, H.M., *et al.* (2015) Molecular Interaction of a Kinase Inhibitor Midostaurin with Anticancer Drug Targets, S100A8 and EGFR: Transcriptional Profiling and Molecular Docking Study for Kidney Cancer Therapeutics. *PLOS ONE*, **10**, e0119765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119765>
- [30] Mirza, Z., Schulten, H.J., Farsi, H.M., *et al.* (2014) Impact of S100A8 Expression on Kidney Cancer Progression and Molecular Docking Studies for Kidney Cancer Therapeutics. *Anticancer Research*, **34**, 1873-1884.
- [31] Korndörfer, I.P., Brueckner, F. and Skerra, A. (2007) The Crystal Structure of the Human (S100A8/S100A9)₂ Heterotetramer, Calprotectin, Illustrates How Conformational Changes of Interacting α -Helices Can Determine Specific Association of Two EF-hand Proteins. *Journal of Molecular Biology*, **370**, 887-898. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.04.065>