



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.013
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(4):482-487.

· 文献综述 ·

S100A14 在消化系统肿瘤中的研究进展

姚丽¹, 张玲¹, 赵素月¹, 郑莹¹, 王乾合¹, 朱克祥^{1,2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要

S100A14 是多功能 S100 蛋白家族的成员之一, 具有广泛的生物学功能, 如细胞增殖、分化与凋亡、侵袭与转移等。它在多种肿瘤中的表达具有细胞和组织特异性, 而且表达水平与患者预后相关。S100A14 在消化系统肿瘤中, 主要通过与其靶蛋白结合发挥其作用与功能, 但作用机制尚未完全阐明。笔者就 S100A14 的分子结构与功能, 及其在消化系统肿瘤中表达情况及作用机制进行综述。

关键词

消化系统肿瘤; S100A14; 预后; 综述
中图分类号: R735

Research progress of S100A14 in digestive system tumors

YAO Li¹, ZHANG Ling¹, ZHAO Suyue¹, ZHENG Ying¹, WANG Qianhe¹, ZHU Kexiang^{1,2}

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract

S100A14 is one of the multifunctional S100 protein family members, which is involved in a wide range of biological functions, such as cell proliferation, differentiation and apoptosis, invasion and metastasis. Its expression presents cell and tissue specificity in a variety of tumors, and its expression level is related to the prognosis of patients. In digestive system tumors, S100A14 exerts its function mainly through binding to the target protein, but the action mechanism has not been fully elucidated. Here, the authors review the molecular structure and function of S100A14, and its expression and action mechanism in the digestive system tumors.

Key words

Digestive System Neoplasms; S100A14; Prognosis; Review
CLC number: R735

在1965年, Moore等^[1]从牛脑中首次发现了“相对酸性且体积较小(10~12 kDa)”的蛋白质, 被命名为“S100”。后来, 逐渐发现了更多与S100相关的蛋白, 目前已知有25个家族成员,

每个成员均有一个单独的基因编码^[2]。其独特特征是具有同源或异源二聚体结构和EF手的Ca²⁺结合基序, 并在多种细胞类型中表达^[3]。S100蛋白具有广泛的细胞功能, 通过调节其亚细胞定位, 并与特定靶蛋白相互作用调控细胞生长、分化、运动和细胞周期^[4]。近年来, 由于S100蛋白成员(包括S100A14)在多种癌症中表达而备受人们关注^[5]。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960516); 兰州大学第一医院院内基金资助项目(ldyn2017-27)。

收稿日期: 2021-02-23; **修订日期:** 2021-03-17。

作者简介: 姚丽, 兰州大学第一临床医学院住院医师, 主要从事肝胆胰疾病的临床和基础方面的研究。

通信作者: 朱克祥, Email: flexzhu6910@sina.com

1 S100A14 分子结构与功能

S100A14 (又称S100钙结合蛋白A14或

BCMP84),是S100蛋白家族的新成员之一,近年来成为肿瘤研究的热点。S100A14蛋白由Pietas等^[6]在2002年通过抑制消减杂交法从转移性人肺癌细胞系中鉴定出来。它含有4个外显子和3个内含子,编码104个氨基酸,该基因定位于1q21.3染色体上^[7]。S100A14蛋白具有S100蛋白家族典型的EF手型Ca²⁺结合基序结构,中间由柔性铰链区隔开,每个Ca²⁺结合基序由2个 α 螺旋两侧的Ca²⁺结合环组成,但N端的Ca²⁺结合环含有13个氨基酸,不同于S100蛋白家族的N端含14个氨基酸。而且,C端的Ca²⁺结合环携带突变,限制了S100A14与Ca²⁺结合的能力^[8]。EF手基序与Ca²⁺结合导致两个螺旋的运动,蛋白构象发生改变,提供了疏水蛋白-蛋白相互作用位点,这对识别目标靶蛋白至为重要^[9]。因S100A14不具有酶活性,它主要通过与其他蛋白的相互作用和调控发挥作用^[10]。据报道,S100A14在多种癌症类型中差异表达,例如:在前列腺癌、肾癌、淋巴瘤、结直肠癌、口腔癌中低表达,而在卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌中高表达^[11],其表达水平和相关的生物学功能具有肿瘤细胞或组织的特异性^[12]。造成这些差异的可能原因是,S100A14与其他S100家族成员一样,它能够与多个靶蛋白相互作用,如:HER-2、MMP-2、P53和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE),参与细胞周期、增殖、分化和凋亡以及迁移和侵袭的调控^[13-15]。

2 S100A14蛋白在恶性肿瘤中的作用功能

一些研究表明,S100A14是促进肿瘤细胞转移的候选分子^[16]。Tanaka等^[17]发现S100A14通过与细胞骨架肌动蛋白相互作用促进人类乳腺癌细胞的细胞运动和侵袭,且S100A14表达上调与患者预后不良相关。Wang等^[18]发现过表达S100A14导致宫颈癌细胞株E-cadherin mRNA和蛋白水平的减少,而N-cadherin和Vimentin在mRNA和蛋白水平增加,抑制S100A14的表达则结果相反,表明了S100A14通过上皮间质转化介导,参与宫颈癌侵袭与转移。Katono等^[19]对166例肺腺癌组织及邻近正常组织进行免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测,结果发现166例中有82例(49.4%)检测到S100A14表达,其表达与肿瘤分化较差,疾病分期较高,肿瘤大小较大,淋巴结转移,肿瘤

内血管浸润,肿瘤内淋巴管浸润,胸膜浸润和预后较差密切相关。另外,通过Transwell和细胞划痕试验表明,敲低S100A14的表达显著降低了细胞的侵袭和迁移能力。以上表明了S100A14参与肿瘤细胞或组织的侵袭与转移。

在肿瘤细胞增殖与凋亡方面,研究者认为S100A14对细胞增殖具有双重作用。Sapkota等^[14]认为在口腔癌细胞(CaLH3和OSCC1)中,S100A14过表达抑制细胞的增殖,主要与G₁期细胞周期阻滞及p21上调相关。而Wang等^[18]发现S100A14通过调节G₂/M进程促进宫颈癌细胞增殖。另有研究表明,S100A14与HER2结合,过表达S100A14可促进HER2及其下游因子AKT和ERK的磷酸化,进一步增强HER2刺激乳腺癌细胞的增殖^[20]。上述不同的结论可能与S100A14在不同肿瘤细胞或组织中的表达具有差异性的特点有关^[12]。

S100A14也可促进细胞分化。Pandey等^[21]采用IHC方法检测了共170例口腔鳞状细胞癌组织及邻近正常组织(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中S100A14的表达,结果发现在癌细胞和/或相邻的正常/发育不良上皮中均表达S100A14,但与分化良好的OSCC病变区域相比,S100A14在相应的中分化和低分化病变区域表达逐渐消失,其表达缺失与肿瘤的分化程度及患者10年生存率呈负相关。此外,过表达和敲除S100A14分别导致OSCC细胞中分化标记物(INV, KRT13, KRT4, TGM1和FLG)的上调和下调。还有报道表明,S100A14过表达与较差的预后、复发和耐药相关^[12, 17, 22-23]。综上所述,S100A14在不同细胞和肿瘤组织的表达及功能具有特异性。

3 S100A14在消化系统肿瘤中研究现状

3.1 食管癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)

S100A14主要在ESCC组织的细胞膜和细胞质均有表达,其表达水平与细胞分化程度和病理分期有关。为证实S100A14表达与分化程度相关,Chen等^[24]使用TPA和钙诱导ESCC细胞分化过程中,发现分化良好的细胞(KYSE450和KYSE510)mRNA和蛋白水平表达显著升高。过表达S100A14导致G₁期细胞周期停滞,并促进钙阻滞细胞进入S期,影响了终末期分化ESCC细胞相

关基因 (FLG和IVL) 的表达, 而沉默S100A14后结果相反。进一步研究机制发现S100A14在JunB转录调控下参与ESCC细胞分化。另有研究团队发现, S100A14基因的遗传变异可能与患ESCC风险有关。Chen等^[25]通过对30个白细胞进行DNA测序发现S100A14在5'非翻译区中存在基因变异(461G>A), 随后对1 021例ESCC患者和1 253例无癌个体进行基因分型比较, 发现在中国有吸烟习惯的人群中, S100A14(461 G>A)的人群患ESCC的风险更高, 而Zhao等^[26]对629例ESCC患者和686例对照组(大部分都在接受创伤治疗), 使用连接酶检测反应法(ligation detection reaction, LDR)发现S100A14基因存在遗传变异(rs11548103 G>A), 然后进行基因分型(GG和GA)比较发现S100A14(rs11548103 G>A)与中国人群患ESCC风险降低相关。两个团队均是研究中国ESCC人群, 但结论的不同考虑与收集样本的来源(医院不同)、样本数量、对照组的特点、DNA变异的检测对象、方法及仪器的使用不同有关。因此, 仍需要大规模的复制研究来确定S100A14基因变异与ESCC之间的关系。

3.2 胃癌 (gastric cancer, GC)

GC根据Lauren分类, 分为肠型与弥漫型两种亚型^[27]。Zhu等^[28]发现S100A14在GC组织的细胞膜中表达, 而且分化良好的肠型GC S100A14表达量高于低分化弥漫型GC, 其表达水平与Lauren分型、分化程度呈正相关。S100A14的表达可促进GC分化成熟标志物(E-cadherin和PGII)蛋白表达升高, 暗示了S100A14蛋白可作为GC肿瘤分化的潜在标志物。通过体内实验发现S100A14可抑制GC细胞的侵袭与迁移, 其潜在机制如下: (1) 与不表达S100A14的细胞相比, S100A14可通过下调Orai1和STIM1蛋白抑制Ca²⁺内流, 抑制细胞的侵袭与迁移。通过使用Ca²⁺抑制剂(SKF96365)或胞外Ca²⁺螯合剂(EGTA)也可抑制GC细胞的侵袭与迁移。此外, S100A14通过阻断Ca²⁺内流使calpain失活, 稳定FAK(focal adhesion kinase)以及下调MMPs的表达, 防止GC的侵袭与转移。另一项研究根据细胞系的分化程度进行了比较, 发现S100A14的低表达与低分化细胞具有相关性, 同时, 探讨了S100A14低表达可能与存在类似于ESCC类5'非翻译区中的S100A14基因(425G>A)变异有关^[29]。因此, 未来可根据S100A14的差异表达使其成为预测GC亚型的分子

标志物。

3.3 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)

S100A14在肠黏膜组织(恶性和正常)的细胞质中均表达, 但与正常肠黏膜组织相比, 在恶性肿瘤组织S100A14表达水平较低, 而且其表达水平与TNM分期、不良预后有关^[30]。而Wang等^[31]发现S100A14在CRC组织细胞膜中低表达, 其表达与肿瘤的低分化及远处转移有关, 与浸润深度(T)和淋巴结转移(N)无明显相关性。两项研究结论不一致的原因考虑与使用的抗体、染色的强度的界定及病理样本不同有关。Kim等^[32]研究S100A14在小肠腺癌中的表达情况, 发现S100A14在正常小肠黏膜上皮细胞细胞膜表达, 在隐窝细胞中表达减少, 在Brunner腺中表达消失。其表达缺失与生长方式(溃疡型或隆起型)、肿瘤生长部位(远端空回肠)、淋巴结转移和高的AJCC分期有关。上述3项研究均使用IHC检测其在组织标本中的表达与临床意义, 但缺乏细胞功能和分子机制的研究。因此, 仍需大量基础实验研究细胞功能、表型及机制。

3.4 肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

S100A14主要在HCC组织的细胞核和/或细胞质中表达, 其表达水平与淋巴结数目、Edmondson-Steiner分级(疾病分期)、血管侵犯有关, 并且是预测患者总生存率的独立危险因素。Zhao等^[33]通过体内外实验得出高表达的S100A14可促进肝细胞增殖, 侵袭和转移的结论。以上暗示了S100A14可能成为HCC血清肿瘤标志物及预测预后因子。

3.5 胰腺癌 (pancreatic cancer, PC)

S100A14在PC组织的细胞膜中表达, 其表达水平与PC晚期有关。Zhu等^[34]对内源性S100A14低水平的PC细胞株(CFPAC-1和Panc1)进行过表达, 发现过表达S100A14可促进细胞增殖、克隆的形成、迁移和入侵能力。而短暂的沉默内源性高水平S100A14细胞株(CAPAN2和SW1990)可抑制上述表型。此外, 对SW1990细胞株进行S100A14的敲除降低了裸鼠移植瘤的生长, 并抑制了S100A14对吉西他滨的化疗耐药。Al-Ismaeel等^[35]通过IHC检测发现S100A14在PC组织中的表达水平与E-cadherin蛋白呈正相关, 与vimentin蛋白呈负相关, 考虑S100A14参与PC的上皮间质转化。可能的机制是与转录因子ZEB1抑制其表达有关。有相关研究通过公共数据库及多种生物信息学的

方法预测S100A14在PC中的临床重要性。Xia等^[36]通过TCGA数据库分析发现S100A14表达与患者生存呈负相关,推测其可作为PC临床预后生物标志物。Zhang等^[37]提出S100A14可以为PC患者提供预后分层的信息,可应用于临床中的PC患者。此外,S100A14可能通过FAK-Ras刺激信号通路削弱CD8⁺T细胞的浸润和细胞溶解活性,参与PC的发生发展^[38]。上述3项研究预测了S100A14表达与胰腺癌的关系,但缺乏实验和外部临床队列研究验证。因此,仍需进行基础联合临床研究证实上述观点。

4 S100A14在消化系统中的作用机制

4.1 S100A14与RAGE

RAGE被认为是一种细胞表面重要的模式识别受体,与多种不同配体(HMGB1,S100s,淀粉样 β 肽,脂多糖, β -片状原纤维,高级氧化蛋白产物,Mac-1或磷脂酰丝氨酸)结合后激活细胞信号通路(MAPK和NF- κ B,JNK-STAT3,PI3K/Akt,MMP2等),诱导血管生成、细胞增殖、侵袭与转移^[39-40]。S100蛋白是与RAGE结合的受体之一,已有相关研究表明,RAGE与S100蛋白家族中S100A1、S100A4、S100A6、S100A9、S100A8/S100A9、S100A11、S100A12、S100A13、S100B、S100P结合,诱导炎性或细胞因子的产生,参与血管生成、细胞的生长、分化、凋亡、转移、侵袭及癌细胞耐药^[41]。杨晶等^[42]发现在宫颈鳞癌组织中,RAGE和S100A14表达呈正相关,S100A14通过与RAGE结合,激活有关信号通路,促进癌细胞增殖和转移,参与肿瘤的发展。Jin等^[13]通过下拉实验和免疫共沉淀实验发现S100A14与RAGE结合,且发现低剂量的外源性S100A14与RAGE结合,激活ERK1/2/AMPK和NF- κ B信号通路促进食管癌细胞(KYSE180)的增殖与存活。而使用RAGE拮抗剂或抑制RAGE的表达,可触发KYSE180的细胞凋亡。因此,S100A14在食管癌细胞中具有增殖和凋亡中的作用,靶向干预S100A14与RAGE之间的信号通路,可能为癌症治疗提供新的途径。

4.2 S100A14与P53信号通路

p53是肿瘤抑制因子和转录因子,其可调节很多下游靶基因的转录,参与细胞的代谢、增殖、周期阻滞、凋亡和迁移^[43]。MMPs是一个大家族

锌依赖性蛋白水解酶,其可以降解细胞外基质的一些重要蛋白质,与肿瘤细胞的侵袭,转移及疾病的进展有关^[44]。已有相关研究表明,S100A14与p53、MMPs有功能联系^[14,45]。在食管癌细胞中,S100A14的过表达会使p53蛋白表达显著降低,而MMP2表达水平升高,增加细胞的侵袭^[15]。Chen等^[25]还发现S100A14在5'非翻译区中的基因变异(461G>A)影响了S100A14与P53的结合及调控,使S100A14在体内外与靶组织的结合减弱,从而增加患食管癌的易感性。上述说明了S100A14可能作为一种抑癌或促癌因子在P53通路中发挥作用。

5 结语与展望

消化系统恶性肿瘤的发病率和病死率逐年上升,并成为影响人们身体健康最主要的恶性肿瘤之一。虽然外科手术、放疗、化疗及免疫治疗等取得巨大进展,但由于消化系统恶性肿瘤早期症状不明显被发现时大部分已为晚期,远期治疗效果并不理想,因此寻找新的肿瘤血清标志物,为疾病的早期筛查、诊断显得尤为重要。大量研究表明,S100A14与消化系统肿瘤发生具有密切相关性,但S100A14促进消化系统肿瘤发生发展的具体机制尚未完全阐明,因此需进一步挖掘其在消化系统肿瘤中的致病机制,并针对某一作用靶点研发靶向药物,为患者的治疗提供最佳的治疗方案。

参考文献

- [1] Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver[J]. *J Biol Chem*, 1965, 240:1647-1653. doi: 10.1016/S0021-9258(18)97483-1.
- [2] Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, et al. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929:275-290. doi:10.1007/978-1-4939-9030-6_18.
- [3] Kuberappa PH, Bagalad BS, Ananthaneni A, et al. Certainty of S100 from Physiology to Pathology[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(6):ZE10-15. doi:10.7860/jcdr/2016/17949.8022.
- [4] Bresnick AR. S100 proteins as therapeutic targets[J]. *Biophys Rev*, 2018, 10(6):1617-1629. doi:10.1007/s12551-018-0471-y.
- [5] Allgöwer C, Kretz AL, von Karstedt S, et al. Friend or Foe: S100 Proteins in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2037. doi: 10.3390/cancers12082037.

- [6] Pietas A, Schlüns K, Marenholz I, et al. Molecular cloning and characterization of the human S100A14 gene encoding a novel member of the S100 family[J]. *Genomics*, 2002, 79(4):513–522. doi:10.1006/geno.2002.6744.
- [7] Ding F, Wang D, Li XK, et al. Overexpression of S100A14 contributes to malignant progression and predicts poor prognosis of lung adenocarcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7):827–835. doi:10.1111/1759-7714.12654.
- [8] Basnet S, Sharma S, Costea DE, et al. Expression profile and functional role of S100A14 in human cancer[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(31):2996–3012. doi:10.18632/oncotarget.26861.
- [9] Zackular JP, Chazin WJ, Skaar EP. Nutritional Immunity: S100 Proteins at the Host-Pathogen Interface[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31):18991–18998. doi:10.1074/jbc.R115.645085.
- [10] Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB. S100 proteins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(2):96–109. doi:10.1038/nrc3893.
- [11] Qian J, Ding F, Luo A, et al. Overexpression of S100A14 in human serous ovarian carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2):1113–1119. doi:10.3892/ol.2015.3984.
- [12] Meng DF, Sun R, Liu GY, et al. S100A14 suppresses metastasis of nasopharyngeal carcinoma by inhibition of NF- κ B signaling through degradation of IRAK1[J]. *Oncogene*, 2020, 39(30):5307–5322. doi:10.1038/s41388-020-1363-8.
- [13] Jin Q, Chen H, Luo A, et al. Correction: S100A14 Stimulates Cell Proliferation and Induces Cell Apoptosis at Different Concentrations via Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147881. doi:10.1371/journal.pone.0147881.
- [14] Sapkota D, Costea DE, Blø M, et al. S100A14 inhibits proliferation of oral carcinoma derived cells through G1-arrest[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(3):219–225. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.10.001.
- [15] Chen H, Yuan Y, Zhang C, et al. Involvement of S100A14 protein in cell invasion by affecting expression and function of matrix metalloproteinase (MMP)-2 via p53-dependent transcriptional regulation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(21):17109–17119. doi:10.1074/jbc.M111.326975.
- [16] Sugino T, Ichikawa-Tomikawa N, Tanaka M, et al. Identification of S100A14 as a metastasis-promoting molecule in a murine organotropic metastasis model[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(4):411–422. doi:10.1007/s10585-019-09979-w.
- [17] Tanaka M, Ichikawa-Tomikawa N, Shishito N, et al. Co-expression of S100A14 and S100A16 correlates with a poor prognosis in human breast cancer and promotes cancer cell invasion[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:53. doi:10.1186/s12885-015-1059-6.
- [18] Wang X, Yang J, Qian J, et al. S100A14, a mediator of epithelial-mesenchymal transition, regulates proliferation, migration and invasion of human cervical cancer cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4):1484–1495.
- [19] Katono K, Sato Y, Kobayashi M, et al. Clinicopathological Significance of S100A14 Expression in Lung Adenocarcinoma[J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(10):594–602. doi:10.1159/000478100.
- [20] Xu C, Chen H, Wang X, et al. S100A14, a member of the EF-hand calcium-binding proteins, is overexpressed in breast cancer and acts as a modulator of HER2 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2):827–837. doi:10.1074/jbc.M113.469718.
- [21] Pandey S, Osman TA, Sharma S, et al. Loss of S100A14 expression at the tumor-invading front correlates with poor differentiation and worse prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2020, 42(8):2088–2098. doi:10.1002/hed.26140.
- [22] Ehmsen S, Hansen LT, Bak M, et al. S100A14 is a novel independent prognostic biomarker in the triple-negative breast cancer subtype[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(9):2093–2103. doi:10.1002/ijc.29582.
- [23] Zhao H, Guo E, Hu T, et al. KCNN4 and S100A14 act as predictors of recurrence in optimally debulked patients with serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):43924–43938. doi:10.18632/oncotarget.9721.
- [24] Chen H, Ma J, Sunkel B, et al. S100A14: novel modulator of terminal differentiation in esophageal cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(12):1542–1553. doi:10.1158/1541-7786.MCR-13-0317.
- [25] Chen H, Yu D, Luo A, et al. Functional role of S100A14 genetic variants and their association with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8):3451–3457. doi:10.1158/0008-5472.Can-08-4231.
- [26] Zhao Y, Yao F, Tang W, et al. S100A14 rs11548103 G>A polymorphism is associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86917–86923. doi:10.18632/oncotarget.20868.
- [27] Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5):763–769. doi:10.1093/annonc/mdw040.
- [28] Zhu M, Wang H, Cui J, et al. Calcium-binding protein S100A14 induces differentiation and suppresses metastasis in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7):e2938. doi:10.1038/cddis.2017.297.
- [29] Zhang Q, Zhu M, Cheng W, et al. Downregulation of 425G>a variant of calcium-binding protein S100A14 associated with poor differentiation and prognosis in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(4):691–703. doi:10.1007/s00432-014-1830-0.
- [30] Diamantopoulou A, Mantas D, Kostakis ID, et al. A Clinicopathological Analysis of S100A14 Expression in

- Colorectal Cancer[J]. *In Vivo*, 2020, 34(1):321–330. doi:10.21873/invivo.11777.
- [31] Wang HY, Zhang JY, Cui JT, et al. Expression status of S100A14 and S100A4 correlates with metastatic potential and clinical outcome in colorectal cancer after surgery[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1):45–52.
- [32] Kim G, Chung JY, Jun SY, et al. Loss of S100A14 expression is associated with the progression of adenocarcinomas of the small intestine[J]. *Pathobiology*, 2013, 80(2):95–101. doi:10.1159/000342394.
- [33] Zhao FT, Jia ZS, Yang Q, et al. S100A14 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6):3831–3836. doi:10.7314/apjcp.2013.14.6.3831.
- [34] Zhu H, Gao W, Li X, et al. S100A14 promotes progression and gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. *Pancreatology*, 2021, 21(3):589–598. doi:10.1016/j.pan.2021.01.011.
- [35] Al-Ismaeel Q, Neal CP, Al-Mahmoodi H, et al. ZEB1 and IL-6/11-STAT3 signalling cooperate to define invasive potential of pancreatic cancer cells via differential regulation of the expression of S100 proteins[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(1):65–75. doi:10.1038/s41416-019-0483-9.
- [36] Xia WX, Zhang LH, Liu YW. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Reveals Six Hub Genes Involved in and Tight Junction Function in Pancreatic Adenocarcinoma and their Potential Use in Prognosis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(12):829–836. doi:10.1089/gtmb.2019.0122.
- [37] Zhang T, Wang X, Yue Z. Identification of candidate genes related to pancreatic cancer based on analysis of gene co-expression and protein-protein interaction network[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):71105–71116. doi:10.18632/oncotarget.20537.
- [38] Zhuang H, Chen X, Dong F, et al. Prognostic values and immune suppression of the S100A family in pancreatic cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6):3006–3018. doi:10.1111/jcmm.16343.
- [39] Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging[J]. *Biogerontology*, 2019, 20(3):279–301. doi:10.1007/s10522-019-09808-3.
- [40] El-Far AH, Sroga G, Jaouni SKA, et al. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3613. doi: 10.3390/ijms21103613.
- [41] Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(6):118677. doi:10.1016/j.bbamcr.2020.118677.
- [42] 杨晶, 王翔宇, 王欣, 等. S100 A14与RAGE在子宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(9):660–664. doi:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2015.09.005.
- Yang J, Wang XY, Wang X, et al. The expression and significance of S100 A14 and RAGE in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2015, 24(9):660–664. doi:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2015.09.005.
- [43] Parrales A, Iwakuma T. Targeting Oncogenic Mutant p53 for Cancer Therapy[J]. *Front Oncol*, 2015, 5:288. doi:10.3389/fonc.2015.00288.
- [44] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
- [45] Sapkota D, Bruland O, Costea DE, et al. S100A14 regulates the invasive potential of oral squamous cell carcinoma derived cell-lines in vitro by modulating expression of matrix metalloproteinases, MMP1 and MMP9[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(4):600–610. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.012.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 姚丽, 张玲, 赵素月, 等. S100A14在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(4):482–487. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.013

Cite this article as: Yao L, Zhang L, Zhao SY, et al. Research progress of S100A14 in digestive system tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(4):482–487. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.013