中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年9月 第28卷 第9期 Sep. 2025 Vol. 28 No. 9

S100A9在常见肿瘤发生发展中的作用及研究进展

李佳谕[1] 孙昊[1] 李晓明[2] 徐岩[1]

[1]济南市口腔疾病与组织修复再生医学重点实验室 济南市口腔疾病与组织修复重点实验室 山东省医药卫生口腔疾病与组织修复重点实验室 山东省医药卫生口腔内科学重点学科 济南市口腔医院（山东 济南 250001）
[2]山东大学第二医院 肝胆外科 （山东 济南 250022）

【摘要】S100A9作为一种关键的钙结合蛋白，是S100蛋白家族中的一员。它在多种肿瘤中异常表达，并且与肿瘤的形成、进展及其治疗效果和预后有着紧密的联系。在消化系统肿瘤中，S100A9与胃癌、胰腺癌、肝细胞癌、结肠癌等肿瘤细胞的生长、侵袭及促癌基因表达相关。血液系统肿瘤中，S100A9参与急性早幼粒细胞白血病、急性髓系白血病等进程，并可作为诊断、耐药性和预后标志物。在其他肿瘤如肺腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等，S100A9也显示出其促进肿瘤进展的作用。S100A9有望成为多种肿瘤的诊断、预后预测和治疗的靶点。

【关键词】S100A9•肿瘤•作用机制•生物标志物
【中图分类号】R730
【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.09.008
【文章编号】1009-9905(2025)09-0715-05

随着肿瘤相关死亡人数持续攀升，肿瘤研究领域对肿瘤生物标志物的需求日益迫切[1]。在制定抗肿瘤策略的过程中，寻找新的生物标志物以揭示其潜在的调控机制，有助于精准识别肿瘤风险，进而为患者定制个性化的治疗计划，提高肿瘤患者的生存率，显得日益重要。S100A9于1987年首次从纯化的骨髓样细胞中分离，其氨基酸序列高度保守，编码基因位于人类1号染色体q21区域[2]，易发生染色体缺失、易位、重叠等变化，与肿瘤的发生和发展密切相关[3]。S100A9主要表达于中性粒细胞、单核/巨噬细胞及肿瘤细胞中，在调节多种疾病中发挥关键作用[4]。其多肽链中含有可弯曲的长羧基末端，使其具备细胞内外调节活性，参与细胞迁移、细胞骨架建立、钙离子稳态、细胞生长分化及炎症反应等生物学过程[3]。S100A9可以通过同源/异源二聚体形式调控多条信号通路，在促进肿瘤生长中发挥重要作用[4]。详细阐述S100A9在肿瘤中的作用、机制及临床应用，为后续相关研究提供理论依据。

1 S100A9在消化系统肿瘤中的作用及机制

炎症在胃癌的发生发展中起到重要的作用。在肠型胃癌发生过程中，S100A9在肿瘤间质的炎症细胞中表达水平显著升高，且其表达水平与肿瘤的恶性程度、浸润深度、淋巴结转移及TNM分期密切相关。Fang等[5]系统地分析了来自各类人群的胃炎、肠化生、不典型增生和肠型胃癌患者的scRNA-seq和微阵列数据，发现关键炎症因子S100A9$^+$巨噬细胞亚型可能通过TLR4-NFκB信号通路与胃炎诱导的病理进展相关。术后化疗患者中，S100A9高表达意味着较差的预后，可能影响胃癌患者术后辅助化疗效果[6]。S100A9作为生物标志物诊断早期胃癌的敏感度和特异度分别为61.4%和81.3%，可能成为胃癌早期诊断和预后判断的新型生物标志物[7]。

[基金项目] 济南市卫生健康委员会科技计划（2023-2-167）
[通信作者] 徐岩，E-mail: iamdentist@163.com。李佳谕、孙昊为共同第一作者

在胰腺癌中，S100A9可刺激肿瘤细胞分泌促炎细胞因子白介素8（interleukin-8, IL-8）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF），促进肿瘤的进展，S100A9-RAGE-NF-κB /MAPK参与癌细胞侵袭[8]。并且，肿瘤细胞分泌间皮素，通过诱导巨噬细胞分泌血管内皮生长因子A和S100A9，促进癌细胞增殖、存活及胰腺癌转移[9]。癌症恶病质是一种由癌症引起的全身炎症介导的副肿瘤综合征，胰腺癌患者中约有80%出现癌症恶病质，表现为体重减轻和骨骼肌萎缩。在胰腺癌恶病质患者的肿瘤和血清中S100A9表达明显升高且与减重率呈正相关，并独立预测恶病质的发生，这提示S100A9可能是胰腺癌诱导的恶病质的潜在致病因素[10]。胰腺癌相关糖尿病患者的血清中S100A9高表达，介导胰岛素抵抗，已成为新发糖尿病患者中，能够区分胰腺癌相关性糖尿病和2型糖尿病的细胞因子[11]。

在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）中，S100A9显著升高，并与肿瘤分化和血管侵袭有关，S100A9能与RAGE在人肝癌组织中共定位，并通过磷酸化p38和ERK1/2，促进肝癌细胞的生长[12]。同时，异常染色体盒6能够促进S100A9的上调，并且与HCC细胞增殖和转移有关。而且S100A9促进NF-κB通路中2个重要组成部分p60和p65的磷酸化水平，调节HCC中促癌基因的表达，促进肿瘤进展[13]。乙型肝炎病毒诱导的S100A9激活TLR4/RAGE-ROS信号导致大量中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps, NETs）形成，从而促进HCC细胞的生长和转移，这表明通过靶向S100A9激活的TLR4/RAGE-ROS信号抑制NETs可能是HCC患者的有益选择[14]。基于多组学整合分析（蛋白质组学、基因组学与转录组学）发现，S100A9和颗粒蛋白（granulin, GRN）在HCC肿瘤和尿液样本中共扩增，并且S100A9或GRN的扩增与HCC患者的低生存率相关，并且它们的共同扩增也比单个扩增的预后总生存率差。尿液S100A9和GRN作为潜在的组合生物标志物可以应用于HCC的早期诊断[15]。血清中S100A9浓度是预测肝癌根治性切除术后新的预后指标。S100A9水平作为HCC患者预后不良的独立指标，也是鉴别复发高危患者的一种有前景的方法，因此测定S100A9可能有助于制定治疗策略，改善HCC患者预后[16]。

在结肠癌的发生过程中，长期的慢性炎症作用于结直肠黏膜，引发肿瘤相关基因序列变异，进而破坏组织内部的稳态平衡，增加了癌症发生的风险。S100A9作为一种关键的炎症介质，对于相关疾病的检测及结肠癌的靶向治疗具有重要的参考和指导价值。通过建立与炎症性肠病相关的结直肠癌模型发现，在炎症向肿瘤转变的各个阶段，S100A9的表达水平均显著提高，暗示其在炎症促进肿瘤发展中可能的作用[17]。骨髓来源的抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）在缺氧条件下能够分泌S100A9，通过S100A9氧化激活NADPH氧化酶1依赖性mTORC1对结肠肿瘤干细胞增殖和结肠癌进展至关重要[18]。在结直肠癌的检测中，血清S100A9与细胞黏附蛋白-C（tenascin-c, TNC）的含量水平，相较于传统的癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）和糖链蛋白抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9），展现出更优的检测性能；S100A9、TNC和CEA三者作为生物标志物联合检测，展现了79.8%的敏感度和89.6%的特异度。结直肠癌患者在手术后，其血清中的S100A9和TNC水平显著下降，提示这两者可作为疾病诊断的生物标志物[19]。进一步地，利用多靶点免疫化学技术对粪便样本中结直肠癌相关蛋白的检测显示，S100A9仅在结直肠癌患者的粪便中出现，而在健康对照组中未检测到，表明粪便中的S100A9同样是一个重要的检测指标[20]。豇豆花叶病毒通过瘤内注射，可以作为一种免疫调节剂，逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态，促使原本的“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”，并激发全身性的抗肿瘤免疫反应。豇豆花叶病毒靶向S100A9的纳米颗粒疗法已显示出在提高腹膜转移性结直肠癌患者生存率和减轻肿瘤负荷方面的潜力，具有治疗转移性结肠癌的应用前景[21]。

2　S100A9在血液系统肿瘤中的作用及机制

在血液肿瘤中，S100A9的过表达能够引发急性早幼粒细胞白血病细胞的凋亡[22]。S100A9可以通过激活ERK1/2通路及c-Myc基因，促进PD-L1/PD-1的表达，从而帮助血液肿瘤细胞逃避免疫应答[23]。组蛋白H3赖氨酸36甲基转移酶SETD2的缺失可通过降低S100A9的表达，加速骨髓增生异常综合征的进展[24]。在骨髓增生性肿瘤中，S100A8/A9能够抑制包括AKT和ERK1/2在内的增殖相关信号，抑制肿瘤细胞的增殖[25]。在慢性嗜酸性粒细胞白血病中，S100A8/A9-TLR4可下调FIP1L1-PDGFR蛋白，激活凋亡通路，阻止细胞增殖[26]。大量文献数据表明，在急性髓系白血病中存在S100A8和/或S100A9

编码基因的表达失调，有相当大比例的S100A8和S100A9过表达，主要是法、美、英分型系统（FAB）分类的M4和M5亚型。S100A9与TLR4的结合可激活p38 MAPK、ERK1/2以及JNK信号通路，从而促进髓单核细胞和单核细胞急性髓系白血病细胞分化[27]。在多发性骨髓瘤中，使用外源性S100A9蛋白可促进血管生成因子的分泌，有助于肿瘤细胞的存活。相反的，抑制S100A9可能对多发性骨髓瘤具有治疗作用[28]。

此外，S100A9蛋白作为血液肿瘤诊断和预后的生物标志物的潜力逐渐被认可。霍奇金淋巴瘤患者在接受治疗后，血清中S100A8/A9水平显著降低[29]。类似地，成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤患者在接受利妥昔单抗治疗后，血清中S100A8/A9和S100A12蛋白水平显著下降，说明S100A9可作为监测血液肿瘤治疗反应的标志物[30]。在急性髓系白血病中，S100A8/A9的基因表达和蛋白分泌增加，可成为预测生存和耐药的新生物标志物[31]。同时，循环中S100A9高表达的单核细胞可作为弥漫性大B细胞淋巴瘤的潜在诊断和预后生物标志物[32]。S100A8和S100A9在预后不良的婴儿急性淋巴细胞白血病中的表达显著增强，这表明S100蛋白可能在婴儿急性淋巴细胞白血病对化疗的敏感性中起重要作用[33]。

3 S100A9在其他肿瘤中的作用及机制

S100A9可促进JNK、p38及ERK1/2的磷酸化，进而调控肺腺癌的进展、迁移、侵袭及转移[34]。此外，S100A8/A9-NPTN-grb2-ras 和 S100A8/A9-NPTN-TRAF2通路的活化也在肺癌的扩散进展中发挥重要作用[35]。S100A8/A9-TLR4能够诱导骨髓脂肪细胞中IL-6的表达，从而促进肺癌的溶骨破坏和骨转移。在非小细胞肺癌患者中，S100A9蛋白的表达水平相较于邻近的正常组织显著升高，并且与肿瘤细胞的分化程度有相关性[36]。另外，S100A8/A9被认为是肺癌的诊断生物标志物[37]，其表达水平可能有助于肺癌的早期发现和诊断。在表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）突变型肺腺癌的治疗中，联合贝伐单抗与EGFR-TKI治疗方案，能够显著延长患者的无进展生存期，这可能是由于贝伐单抗能够减少S100A9阳性循环MDSCs所致[38]。值得注意的是，在肺癌异种移植模型中，地塞米松能够通过促进M1样肿瘤相关巨噬细胞的活化、降低糖脂摄取使得S100A9基因表达下调[39]。

S100A8/A9-MCAM-ETV4-ZEB1轴被认为在乳腺癌的侵袭中扮演着重要角色[40]。临床研究发现，乳腺癌患者的血清中，S100A8/A9异源二聚体和CA 15-3的浓度显著高于健康对照组，其浓度与肿瘤大小呈正相关，可作为乳腺癌的诊断和预后评估的潜在生物标志物[41]。在乳腺癌的治疗中，鲁索替尼作为JAK1和JAK2的抑制剂，能够破坏IL-6-JAK2-STAT- S100A8/A9通路，从而降低人表皮生长因子受体-2阳性乳腺癌细胞的活力[42]。4-羟基他莫昔芬，一种雌激素受体（estrogen receptor, ER）调节剂，可以通过影响S100A8/A9的表达水平，对ER^+乳腺癌患者产生治疗作用[43]。多柔比星脂质体和含E75免疫原性肽的脂质体疫苗可有效降低乳腺肿瘤小鼠体内MDSCs、S100A8及S100A9的表达水平[44]。此外，S100A9抑制剂他喹莫德可使BRCA1突变型乳腺癌对免疫检查点抑制剂产生敏感性[45]。

在黑色素瘤中，S100A9与CD147结合，可以推动与TRAF2募集及NF-κB激活相关的转移过程[46]。此外，S100A9通过MCAM-NF-κB和MCAM-MAPK通路诱导黑色素瘤的进展。外源性S100A8/A9被认为是促进黑色素瘤细胞发生远处转移的关键分子。从预后预测的角度来看，S100A8/A9阳性细胞的浸润程度与黑色素瘤的转移呈正相关，且在接受派姆单抗或伊匹单抗治疗后，血清中S100A8/A9水平的升高也与生存率降低相关，因而S100A8/A9可以作为预后生物标志物和免疫治疗反应指标[47]。在治疗方面，1,3-半乳糖基-o-糖基糖蛋白-1,6-n-乙酰氨基葡萄糖转移酶3被认为能够增强MCAM的稳定性，进而提高S100A8/A9介导的黑色素瘤细胞迁移能力，能够成为一个潜在的治疗靶点[48]。

4 结语

综上所述，大部分的研究表明S100A9作为重要的肿瘤促进因子，通过影响肿瘤细胞的信号传导、肿瘤代谢及改变肿瘤免疫微环境，在肿瘤的发生、进展和转移中起重要作用。同时，越来越多的研究表明S100A9与多种抗肿瘤疗法的耐药有关。然而，单纯的S100A9抑制策略有时无法达到令人满意的抗肿瘤治疗效果，因此，未来需要更深入地研究S100A9的调控机制以及探索以S100A9为主要目标的综合性治疗方法，为开发个性化肿瘤治疗提供新方向。

参 考 文 献

[1] Zhou B, Yang H, Yang C, et al. Translation of noncoding RNAs and

cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 497: 89-99. DOI: 10.1016/j. canlet.2020.10.002.

[2] Edgeworth J , Gorman M, Bennett R, et al. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells[J]. J Biol Chem, 1991, 266(12): 7706-7713.

[3] Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD, et al. Role of S100 proteins in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(6): 118677- 118693. DOI: 10.1016 /j.bbamcr.2020.118677.

[4] 徐萌,蔡美娟.CTC、MDSCs及S100A9水平对Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌术后临床预后的评估价值[J].中国现代普通外科进展,2022,25(7): 529-533. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.07.006.

[5] Fang SS, Du S, Luo XY, et al. The role of the S100A8/S100A9 in gastric tumor progression[J]. Sci Rep, 2024, 14 (1): 23574. DOI: 10.1038/s41598-024-74695-9.

[6] 周荣健,张恒,束平,等.S100A9蛋白在肠型胃癌组织中的表达及其临床意义[J].中华普通外科杂志,2019,34(1):53-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.01.014.

[7] Zhao Z, Zhang C, Zhao Q, et al. S100A9 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human gastric cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2020, 55(3): 338-346. DOI: 10.1080/00365521. 2020.1737883.

[8] Nedjadi T, Evans A, Sheikh A, et al. S100A8 and S100A9 proteins form part of a paracrine feedback loop between pancreatic cancer cells and monocytes[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1255-1263. DOI: 10.1186/s12885-018-5161-4.

[9] Luckett T, Abudula M, Ireland L, et al. Mesothelin secretion by pancreatic cancer cells co-opts macrophages and promotes metastasis[J]. Cancer Res, 2024, 84(4): 527-544. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1542.

[10] Liao WC, Chen CT, Tsai YS, et al. S100A8, S100A9 and S100A8/A9 heterodimer as novel cachexigenic factors for pancreatic cancer-induced cachexia[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 513. DOI:10.1186/s12885-023-11009-8.

[11] Liao WC, Huang BS,Yu YH, et al. Galectin-3 and S100A9: Novel diabetogenic factors mediating pancreatic cancer-associated diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42 (9): 1752-1759. DOI: 10.2337/dc19-0217.

[12] Wu R, Duan L, Cui F, et al. S100A9 promotes human hepatocellular carcinoma cell growth and invasion through RAGE-mediated ERK1/2 and p38 MAPK pathways[J]. Exp Cell Res, 2015, 334(2): 228-238. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.04.008.

[13] Zheng H, Jiang WH, Tian T, et al. CBX6 overexpression contributes to tumor progression and is predictive of a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8 (12): 18872-18884. DOI: 10.18632/oncotarget.14770.

[14] Zhan X, Wu R, Kong Xh, et al. Elevated neutrophil extracellular traps by HBV-mediated S100A9-TLR4/RAGE-ROS cascade facilitate the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(2): 225-245. DOI: 10.1002/cac2.12388.

[15] Huang CH, Kuo CJ, Liang SS, et al. Onco-proteogenomics identifies urinary S100A9 and GRN as potential combinatorial biomarkers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. BBA Clin, 2015, 3: 205-213. DOI: 10.1016/j.bbacli.2015.02.004.

[16] Meng J, Gu F, Fang H, et al. Elevated serum S100A9 indicated poor prognosis in hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. J Cancer, 2019, 10(2): 408-415. DOI: 10.7150/jca.28409.

[17] Daren L, Renuka S, Li L, et al. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36535-36550. DOI: 10.18632/oncotarget.5440.

[18] Ohata H, Shiokawa D, Obata Y, et al. NOX1-dependent mTORC1 activation via S100A9 oxidation in cancer stem-like cells leads to colon cancer progression[J]. Cell Rep, 2019, 28 (5): 1282-1295. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.085.

[19] Zhou M, Li M, Liang X, et al. The significance of serum S100A9 and TNC levels as biomarkers in colorectal cancer[J]. J Cancer, 2019, 10 (22): 5315-5323. DOI: 10.7150/jca.31267.

[20] Klaver WD, Wisse PH, Wifferen FV, et al. Clinical validation of a multitarget fecal immunochemical test for colorectal Cancer screening : a diagnostic test accuracy study[J]. Ann Intern Med, 2021,174 (9): 1224-1231. DOI: 10.7326/M20-8270.

[21] Chung YH, Volckaert BA, Steinmetz NF. Metastatic colon cancer treatment using S100A9-targeted cowpea mosaic virus nanoparticles [J]. Biomacromolecules, 2022, 23(12): 5127-5136. DOI: 10.1021/acs.biomac.2c00873.

[22] Zhu Y, Zhang F, Zhang S, et al. Regulatory mechanism and functional analysis of S100A9 in acute promyelocytic leukemia cells[J]. Front Med, 2017, 11 (1): 87-96. DOI: 10.1007/s11684- 016-0469-4.

[23] Cheng P, Eksioglu EA, Chen X, et al. S100A9-induced overexpression of PD-1/PD-L1 contributes to ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes[J]. Leukemia, 2019, 33 (8): 2034-2046. DOI: 10.1038/s41375-019-0397-9.

[24] Chen BY, Song J, Hu CL, et al. SETD2 deficiency accelerates MDS-associated leukemogenesis via S100a9 in NHD13 mice and predicts poor prognosis in MDS[J]. Blood, 2020, 135(25): 2271-2285. DOI: 10.1182/blood.2019001963.

[25] Kovacic M, Ajtic OM, Cokic BB, et al. TLR4 and RAGE conversely mediate proinflammatory S100A8/9-mediated inhibition of proliferation linked signaling in myeloproliferative neoplasms[J]. Cell Oncol (Dordr.), 2018, 41 (5): 541-553. DOI: 10.1007/s13402- 018-0392-6.

[26] Lee JS,Lee NR, Kashif A, et al. S100A8 and S100A9 promote apoptosis of chronic eosinophilic leukemia cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1258. DOI: 10.3389/fimmu. 2020.01258.

[27] Laouedj M, Tardif MR, Gil L, et al. S100A9 induces differentiation of acute myeloid leukemia cells through TLR4[J]. Blood, 2017, 129 (14): 1980-1990. DOI: 10.1182/blood- 2016-09-738005.

[28] Veirman KD, Beule ND, Maes K, et al. Extracellular S100A9 protein in bone marrow supports multiple myeloma survival by stimulating angiogenesis and cytokine secretion[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(10): 839-846. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0192.

[29] Sumnu S, Mehtap O, Mersin S, et al. Serum calprotectin (S100A8/A9) levels as a new potential biomarker of treatment response in Hodgkin lymphoma[J]. Int J Lab Hematol, 2021,43(4): 638-644.

DOI: 10.1111/ijlh.13559.

[30] Bethke M, Varga G, Weinhage T, et al. Patient parameters and response after administration of rituximab in pediatric mature B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(4): e29514-e29522. DOI: 10.1002/pbc.29514.

[31] Karjalainen R, Liu M, Kumar A, et al. Elevated expression of S100A8 and S100A9 correlates with resistance to the BCL-2 inhibitor venetoclax in AML[J]. Leukemia, 2019, 33(10): 2548-2553. DOI: 10.1038/s41375-019-0504-y.

[32] Ferrant J, Lhomme F, Gallou SL, et al. Circulating myeloid regulatory cells: promising biomarkers in B-cell lymphomas[J]. Front Immunol, 2020, 11: 623993-624001. DOI: 10.3389/ fimmu.2020.623993.

[33] Mondet J, Chevalier S, Mossuz P, et al. Pathogenic roles of S100A8 and S100A9 proteins in acute myeloid and lymphoid leukemia: clinical and therapeutic impacts[J]. Molecules, 2021, 26(5): 1323. DOI: 10.3390/molecules26051323.

[34] Liu P, Wang H, Liang Y, et al. LINC00852 promotes lung adenocarcinoma spinal metastasis by targeting S100A9[J]. J Cancer, 2018, 9(22): 4139-4149. DOI: 10.7150/jca.26897.

[35] Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, et al. Neuroplastin-beta mediates S100A8/A9-induced lung cancer disseminative progression [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(6): 980-995. DOI: 10.1002 /mc.22987.

[36] Huang H, Huang Q, Tang T, et al. Clinical significance of calcium-binding protein S100A8 and S100A9 expression in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(7): 800-804. DOI: 10.1111/ 1759-7714.12649.

[37] Prieto SB, Chiara LD, Girondo MR, et al. Highly sensitive marker panel for guidance in lung cancer rapid diagnostic units[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41151-41162. DOI: 10.1038/ srep41151.

[38] Feng PH, Chen KY, Huang YC, et al. Bevacizumab reduces S100A9-positive MDSCs linked to intracranial control in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(7): 958-967. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.03.032.

[39] Xu L, Xia H, Ni D, et al. High-dose dexamethasone manipulates the tumor micro- environment and internal metabolic pathways in anti-tumor progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1846-1862. DOI: 10.3390/ijms21051846.

[40] Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, et al. Critical role of the MCAM-ETV4 axis triggered by extracellular S100A8/A9 in breast cancer aggressiveness[J]. Neoplasia, 2019, 21(7): 627-640. DOI: 10.1016/j.neo.2019.04.006.

[41] Khorrami S, Tavakoli M, Safari E, et al. Clinical value of serum S100A8/A9 and CA15-3 in the diagnosis of breast cancer[J]. Iran J Pathol, 2019, 14(2): 104-112. DOI: 10.30699/ijp. 14.2.104.

[42] Jolly C, Van LP. Timing somatic events in the evolution of cancer[J]. Genome Biol, 2018, 19(1): 95-104. DOI: 10.1186/s13059-018-1476-3.

[43] Fang Q, Yao S, Luo G, et al. Identification of differentially expressed genes in human breast cancer cells induced by 4-hydroxyltamoxifen and elucidation of their pathophysiological relevance and mechanisms[J]. Oncotarget, 2018, 9(2): 2475-2501. DOI: 10.18632/oncotarget.23504.

[44] Zamani P, Navashenaq JG , Teymouri M, et al. Combination therapy with liposomal doxorubicin and liposomal vaccine containing E75, an HER-2/neu-derived peptide, reduces myeloid-derived suppressor cells and improved tumor therapy[J]. Life Sci, 2020, 252: 117646-117672. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117646.

[45] Li J, Shu X, Xu J, et al. S100A9-CXCL12 activation in BRCA1-mutant breast cancer promotes an immunosuppressive microenvironment associated with resistance to immunotherapy[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1481-1500. DOI: 10.1038/s41467-022-29151-5.

[46] Tomonobu N, Kinoshita R, Wake H, et al. Histidine-rich glycoprotein suppresses the S100A8/A9-mediated organotropic metastasis of melanoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10300-10315. DOI: 10.3390/ijms231810300.

[47] Wagner NB, Weide B, Gries M, et al. Tumor microenvironment-derived S100A8/A9 is a novel prognostic biomarker for advanced melanoma patients and during immunotherapy with anti-PD-1 antibodies[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 343-353. DOI: 10.1186/s40425-019- 0828-1.

[48] Sumardika IW, Youyi C, Kondo E, et al. Beta-1,3-Galactosyl-O-Glycosyl- glycoprotein beta-1,6-N- Acetylglucosaminyltransferase 3 increases MCAM stability, which enhances S100A8/A9-mediated Cancer motility[J]. Oncol Res, 2018, 26(3): 431-444. DOI: 10.3727/ 096504017X15031557924123.

（收稿日期：2025-05-28）