

• 论 著 •

结直肠癌组织钙离子结合蛋白 14、16 的表达及与预后的关系研究^{*}苗金鱼¹, 何丽彩¹, 刘媛², 张建锋³, 王春艳⁴, 王敬然⁴, 丁秋蕾¹, 边浩鹏⁵

1. 石家庄市人民医院检验科, 河北石家庄 050000; 2. 河北省优抚医院外一科, 河北石家庄 050000;

3. 河北医科大学第四医院普外科, 河北石家庄 050000; 4. 石家庄市人民医院肿瘤科, 河北石家庄 050000; 5. 石家庄市人民医院普外科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 研究结直肠癌(CRC)组织中钙离子结合蛋白 14(S100A14)、钙离子结合蛋白 16(S100A16)的表达及临床意义。方法 免疫组织化学法检测 136 例 CRC 患者癌组织及癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上)中 S100A14、S100A16 的表达情况。采用 Spearman 相关分析 CRC 组织中 S100A14 与 S100A16 的相关性。分析 CRC 组织中 S100A14、S100A16 的表达与 CRC 患者临床病理参数的关系。采用 Kaplan-Meier 法及 Log-Rank 检验分析不同 S100A14、S100A16 表达情况 CRC 患者的生存情况。COX 比例风险回归分析影响 CRC 患者预后的危险因素。结果 与癌旁组织相比, CRC 组织中 S100A14、S100A16 阳性表达率明显较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRC 组织中 S100A14 和 S100A16 的表达呈正相关($r = 0.595, P < 0.001$)。CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关($P < 0.05$)。S100A14、S100A16 阴性表达的患者 3 年生存率明显低于 S100A14、S100A16 阳性表达的患者($P < 0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、S100A14 阴性表达、S100A16 阴性表达是影响 CRC 患者预后的危险因素($P < 0.05, HR > 1$)。结论 CRC 组织中 S100A14、S100A16 阳性表达率降低, S100A14、S100A16 表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关, 检测 S100A14、S100A16 表达情况可评估 CRC 患者预后。

关键词: 结直肠癌; 钙离子结合蛋白 14; 钙离子结合蛋白 16; 危险因素; 预后**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.013 **中图法分类号:** R735.35**文章编号:** 1673-4130(2022)17-2110-06**文献标志码:** A**Expression of calcium binding protein 14 and calcium binding protein 16 in colorectal cancer tissues and their relationships on prognosis^{*}**MIAO Jinyu¹, HE Licai¹, LIU Yuan², ZHANG Jianfeng³, WANG Chunyan⁴,
WANG Jingran⁴, DING Qiulei¹, BIAN Haopeng⁵

1. Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. First Department of Surgery, Hebei Youfu Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 3. Department of General Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 4. Department of Oncology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 5. Department of General Surgery, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To study the expression and clinical significance of calcium binding protein 14 (S100A14) and calcium binding protein 16 (S100A16) in colorectal cancer (CRC) tissues. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression of S100A14 and S100A16 in cancer tissues and adjacent tissues (more than 2 cm from the edge of cancer tissue) of 136 cases of CRC. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between S100A14 and S100A16 in CRC tissues. The relationship between the expression of S100A14 and S100A16 in CRC tissues and clinicopathological parameters of CRC patients were analyzed. Kaplan-meier method and Log-rank test were used to analyze the survival status of CRC patients with different S100A14 and S100A16 expression. COX proportional risk regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of CRC patients. **Results** Compared with adjacent tissues,

^{*} 基金项目: 河北省卫健委重点研究计划项目(20210821)。

作者简介: 苗金鱼, 女, 主管技师, 主要从事恶性肿瘤组织检测方面的研究。

the positive expression rates of S100A14 and S100A16 in CRC tissues were significantly lower ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the expression of S100A14 and S100A16 in CRC tissues ($r = 0.595$, $P < 0.001$). The expression of S100A14 and S100A16 in CRC tissues were related to tumor TNM stage and tumor differentiation degree ($P < 0.05$). The 3-year survival rates of patients with negative S100A14 and S100A16 expression were significantly lower than those with positive S100A14 and S100A16 expression ($P < 0.05$). TNM stage III, negative expression of S100A14 and negative expression of S100A16 were risk factors affecting the prognosis of CRC patients ($P < 0.05$, $HR > 1$). **Conclusion** The positive expression rates of S100A14 and S100A16 decreased in CRC tissues, and the expressions of S100A14 and S100A16 are related to TNM stage and tumor differentiation degree. Detection of S100A14 and S100A16 expression could evaluate the prognosis of CRC patients.

Key words: colorectal cancer; calcium binding protein 14; calcium binding protein 16; risk factor; prognosis

结直肠癌(CRC)是当今世界上第四大致命癌症,每年有近 90 万人死于 CRC,并且 CRC 的发病率有逐年升高的趋势^[1]。目前,CRC 的治疗以手术治疗、辅助或新辅助化疗及放疗为主,但对于晚期转移性患者,即使积极进行综合治疗,其预后仍较差^[2]。深入研究 CRC 的发生机制,寻找新的 CRC 标志物,对于 CRC 的早期诊断、个体化治疗的选择和预后预测具有重要的临床价值。钙离子结合蛋白 14(S100A14)、钙离子结合蛋白 16(S100A16)均属于 S100 钙离子结合蛋白家族成员,均位于人类一号染色体,具有典型的 EF-手型钙离子结合基序,以同源二聚体或异源二聚体复合物形式发挥功能^[3]。S100A14、S100A16 参与多种调控机制和途径,通过与自分泌的酶、受体、细胞骨架、转录因子和核酸相互作用,影响钙稳态、代谢、增殖、凋亡、迁移、分化、炎症等生理、病理学过程^[4]。近年来研究发现,S100A14、S100A16 参与乳腺癌等恶性肿瘤的发生、发展过程,影响肿瘤细胞迁移和侵袭、细胞生长和细胞死亡、肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用等生理、病理过程^[5-6]。有研究报道,肿瘤细胞中 S100A14 与 S100A16 之间存在相互协同作用,共同参与肿瘤的恶性进展^[7]。由于 S100A14 通过激活趋化因子配体 2,促进肿瘤转移,CRC 中也存在趋化因子配体 2 激活的现象,推测 S100A14 在 CRC 中可通过相似机制发挥作用^[5,8]。本研究通过检测 CRC 组织中 S100A14、S100A16 的表达情况,并探讨两者与患者临床病理参数及预后的关系,以期明确 S100A14、S100A16 在 CRC 中表达的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2018 年 2 月石家庄市人民医院(下称本院)收治的 136 例 CRC 患者为研究对象。其中男 82 例,女 54 例;年龄 39~78 岁,平均(68.52 ± 8.27)岁;肿瘤位置:直肠 54 例,结肠 82 例;病理类型:黏液腺癌及其他 33 例,管状腺癌

103 例;TNM 分期:I~II 期 103 例,III 期 33 例;肿瘤分化程度:高、中分化 94 例,低分化 42 例;肿瘤大小: ≤ 4 cm 者 55 例, > 4 cm 者 81 例。纳入标准:(1)术后病理检查确诊为 CRC;(2)初次诊治;(3)一般健康状况良好,卡氏评分 > 70 分;(4)具备手术指征,均完成 CRC 根治术。排除标准:(1)伴心肺功能衰竭;(2)临床资料不完整;(3)伴严重心脑血管疾病或精神障碍疾病。患者及其家属均知情同意本研究并已签署同意书,本研究通过本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 免疫组织化学法检测 将手术切除的癌组织及癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上)用 10%中性甲醛固定过夜,石蜡包埋组织后切片机切片,60℃烤片 2 h;二甲苯脱蜡两遍;梯度乙醇水化;高压锅法柠檬酸盐缓冲液中进行抗原热修复;3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶 15 min;封闭液封闭 2 h;兔抗人多克隆抗体 37℃孵育 2 h,S100A14、S100A16 一抗稀释比 1:500,抗体购自英国 Abcam 公司,货号:ab251779、ab130419;山羊抗兔二抗孵育 1 h;辣根过氧化物酶标记三抗孵育 1 h;DAB 显色;苏木素复染 5 min;梯度乙醇脱水,中性树胶封片后,倒置显微镜 400 倍下观察(型号:CKX53,厂家:日本奥林巴斯株式会社)。免疫组化染色结果用染色面积评分乘以染色强度评分表示,由两位病理科医师共同阅片诊断并打分。染色面积:无染色为 0 分,染色面积 $< 25\%$ 为 1 分,25%~50%为 2 分, $> 50\%$ 为 3 分;染色强度:无染色为 0 分,淡黄色为 1 分,深黄色为 2 分,褐色为 3 分。二者乘积小于 3 分为阴性,大于等于 3 分判定为阳性^[9]。

1.3 随访 所有患者自出院开始进行随访,以电话或者门诊复查方式进行随访,随访截至 2021 年 2 月。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 Spearman 秩相关分析 S100A14 与

S100A16 表达的相关性。采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析不同 S100A14、S100A16 表达情况 CRC 患者的生存情况。COX 比例风险回归分析影响 CRC 患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC 组织及癌旁组织中 S100A14、S100A16 表达 CRC 组织中 S100A14、S100A16 阳性表达率明显低于癌旁组织中 S100A14、S100A16 的阳性表达率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CRC 组织及癌旁组织中 S100A14、S100A16 表达[n(%)]

组别	n	S100A14		S100A16	
		阴性	阳性	阴性	阳性
CRC 组织	136	95(69.85)	41(30.15)	99(72.79)	37(27.21)
癌旁组织	136	55(40.44)	81(59.56)	62(45.59)	74(54.41)
χ^2		23.781		20.836	
P		<0.001		<0.001	

表 2 CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达与临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	S100A14 阳性表达率	χ^2	P	S100A16 阳性表达率	χ^2	P
年龄(岁)			0.409	0.523		0.052	0.820
≤60	64	21(32.81)			18(28.13)		
>60	72	20(27.78)			19(26.39)		
性别			1.080	0.299		1.698	0.193
男	82	22(26.83)			19(23.17)		
女	54	19(35.19)			18(33.33)		
病理类型			0.210	0.647		0.709	0.374
管状腺癌	103	30(29.13)			30(30.10)		
黏液腺癌及其他	33	11(33.33)			7(18.18)		
肿瘤位置			0.639	0.625		2.113	0.146
结肠	82	26(31.71)			26(31.71)		
直肠	54	15(27.78)			11(20.37)		
肿瘤分化程度			7.260	0.007		7.184	0.007
高中分化	94	35(37.23)			32(34.04)		
低分化	42	6(14.29)			5(11.90)		
TNM 分期			4.653	0.031		6.063	0.014
I~II 期	103	36(34.95)			34(33.01)		
III 期	33	5(15.15)			3(9.09)		
肿瘤大小(cm)			0.848	0.357		0.639	0.424
≤4	55	19(35.55)			17(30.91)		
>4	81	22(27.16)			20(24.59)		

2.4 CRC 组织中不同 S100A14、S100A16 表达患者生存预后比较 136 例 CRC 患者中,失访 2 例,死亡 40 例,存活 94 例,3 年生存率为 70.15%(94/134)。S100A14 阳性表达患者 41 例,死亡 5 例,3 年生存率

2.2 CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达的相关性 利用 Spearman 秩相关分析 CRC 中 S100A14、S100A16 表达的相关性,结果显示 S100A14 与 S100A16 表达呈正相关($r=0.595, P < 0.001$)。

2.3 CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达与临床病理参数的关系 CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关($P < 0.05$),与年龄、性别、病理类型和肿瘤位置、肿瘤大小无关($P > 0.05$)。见表 2。

为 87.80%(36/41);S100A14 阴性表达患者 93 例,死亡 35 例,3 年生存率为 62.37%(58/93)。S100A14 阴性表达患者 3 年生存率明显低于阳性表达患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.532, P=0.011$)。S100A16

阳性表达患者 37 例,死亡 4 例,3 年生存率为 89.19%(33/37);S100A16 阴性表达患者 97 例,死亡 36 例,3 年生存率为 62.89%(61/97)。S100A16 阴性表达患者 3 年生存率明显低于阳性表达患者,差异有统计学意义($\chi^2=7.270, P=0.007$)。见图 1。

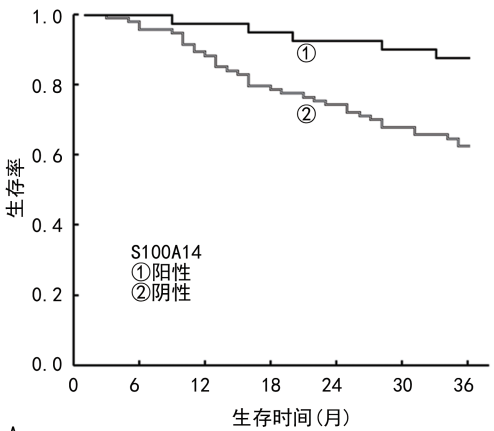
2.5 COX 比例风险回归分析影响 CRC 患者预后的危险因素 以 CRC 患者为样本,建立 COX 比例风险

回归模型。以 CRC 患者的生存预后为因变量(赋值:1=死亡,0=生存, t =生存时间),自变量包括 CRC 患者的年龄、性别、肿瘤大小、病理类型、肿瘤位置、肿瘤分化程度、TNM 分期、S100A14、S100A16,分析结果表明 TNM 分期Ⅲ期、S100A14 阴性、S100A16 阴性是影响 CRC 患者预后的危险因素($P<0.05, HR>1$)。见表 3。

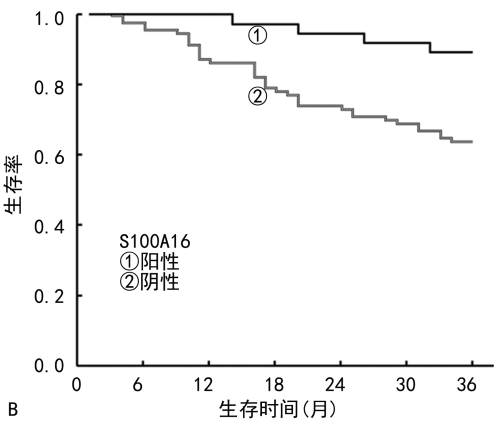
表 3 影响 CRC 患者预后的 Cox 比例风险回归分析

变量	哑变量量化赋值	COX 单因素			COX 多因素		
		<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>HR</i> 0.95CI	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>HR</i> 0.95CI
年龄	≤60 岁=0,>60 岁=1	0.134	1.239	0.936~1.640	—	—	—
性别	女=0,男=1	0.208	1.490	0.800~2.773	—	—	—
肿瘤大小	≤4 cm=0,>4 cm=1	0.143	1.173	0.947~1.452	—	—	—
病理类型	管状腺癌=0,黏液腺癌及其他=1	0.057	1.412	0.989~2.015	—	—	—
肿瘤位置	结肠=0,直肠=1	0.118	1.036	0.991~1.083	—	—	—
肿瘤分化程度	高中分化=0,低分化=1	0.053	2.544	1.077~6.010	—	—	—
TNM 分期	I~II 期=0,III 期=1	<0.001	4.160	1.884~9.186	<0.001	3.124	1.661~5.875
S100A14	阳性=0,阴性=1	<0.001	3.350	1.776~6.320	0.013	2.377	1.196~4.723
S100A16	阳性=0,阴性=1	<0.001	1.861	1.323~2.618	0.005	1.746	1.182~2.580

注:哑变量为 0 即参照层;—表示无数据。



A



B

图 1 不同 S100A14、S100A16 表达情况 CRC 患者的生存曲线

3 讨论

CRC 约占全世界每年诊断的癌症和癌症相关死亡人数的 10%,它是女性中第二常见的癌症,男性中第三常见的癌症^[1]。多种因素均能够增加 CRC 的发病风险,包括人口老龄化、炎症肠病及家族遗传病史等,吸烟、饮酒等不良生活方式也影响 CRC 的发生^[10]。深入探索 CRC 的疾病机制,寻找 CRC 预后判断的肿瘤标志物具有重要意义。目前认为,CRC 的发生与染色体不稳定性、微卫星不稳定性和 CpG 岛甲基化有关,涉及促癌基因如原癌基因 KRAS、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)等的过度激活和抑癌基因 APC、TP53 等的失活。例如 APC 突变导致 β-连环蛋白易位到细胞核并驱动与肿瘤发生和侵袭有关的基因的转录^[11],而 KRAS 和 PI3K 的突变导致 MAP 激酶的持续激活,从而促使细胞增殖^[12]。因此,寻找影响 CRC 发生发展过程中关键驱动基因的表达变化,有利于 CRC 的预后判断。

S100 家族蛋白由 21 种不同的亚型组成,包括 S100A、S100B、S100P 及 S100Z。17 种 S100A 亚家族蛋白(包括 S100A14、S100A16 等)位于染色体 1q21 上的 2Mb 区域内^[4]。大多数 S100 家族蛋白能够通过影响晚期糖基化终产物受体、表皮生长因子受体通路和 p53 通路,在多种恶性肿瘤中发挥促进肿瘤增殖和转移的作用^[13-14]。S100A14 蛋白编码基因包

含 2 165 个碱基,编码 104 个氨基酸,主要表达在结直肠黏膜、胃、卵巢及输卵管等组织^[7]。有研究发现,S100A14 在乳腺癌、宫颈癌等肿瘤中异常表达,并能够促进肿瘤的增殖^[5,15]。本研究中,CRC 组织中 S100A14 的表达显著下调。目前 CRC 中调控 S100A14 表达的机制尚不清楚。ZHANG 等^[16]学者发现,肿瘤中 S100A14 的表达受到非编码 RNA 如微小 RNA-153-5p 的调控,微小 RNA-153-5p 的表达能够降低 S100A14 mRNA 的稳定性,抑制其表达。HE 等^[17]研究发现,在 CRC 中 miR-153-5p 能够通过抑制抑癌基因 Bcl-2 的表达,促进肿瘤细胞耐药性的形成,导致肿瘤进展。推测 CRC 中 S100A4 可能是新的 miR-153-5p 下游靶点,值得深入研究。本研究结果显示,S100A14 的表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关,表明 CRC 中 S100A14 的表达下调促进肿瘤的进展。SAPKOTA 等^[18]学者报道,S100A14 能诱导肿瘤细胞 G1 期阻滞,S100A14 表达降低后,其 G1 期阻滞能力降低,促进口腔鳞癌细胞的增殖,并且肿瘤抑制蛋白 p53 的功能发挥也依赖于 S100A14,敲低肿瘤细胞中 S100A14 的表达,p53 的抑癌能力也显著下调。进一步研究 S100A14 对 CRC 患者预后的影响,结果显示 S100A14 阴性表达的 CRC 患者预后较差,且 S100A14 阴性表达是 CRC 患者不良预后的危险因素,表明 S100A14 可用于 CRC 的预后判断。

S100A16 是 S100 钙结合蛋白家族成员,参与多种信号通路的调节,如细胞外信号调节激酶、Notch 和核因子 κ B 通路等,并参与染色体重排,与宫颈癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的发生和进展密切相关^[19-20]。本研究中,CRC 组织中 S100A16 表达降低,可能与 CRC 中 S100A16 的表观遗传学修饰有关。研究表明,S100A16 基因启动子区域的 CpG 岛的高甲基化状态,诱导 S100A16 基因的表达沉默,负性调控 S100A16 表达^[21]。本研究中,CRC 组织中 S100A16 的表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关。提示 S100A16 的表达降低促进 CRC 的发生、发展。有文献报道^[22],S100A16 一方面通过抑制 JNK/p38 MAPK 信号通路的激活进而抑制肿瘤细胞的增殖,另一方面,S100A16 通过抑制肿瘤细胞的上皮间质转化,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭等恶性生物学行为^[7]。此外,ZHANG 等^[23]发现,S100A16 通过 PI3K/AKT 通路抑制白血病细胞的细胞增殖,S100A16 的低表达与成人 B 细胞急性淋巴细胞白血病较高的复发率和较短的无复发存活时间相关。本研究中,S100A16 阴性表达的 CRC 患者预后较差,亦表明检测 CRC 组织中 S100A16 的表达有助于患者的预后判断。

本研究中,CRC 中 S100A14 与 S100A16 的表达呈正相关,表明其在 CRC 的发生、发展中可能存在相互协同的生物学功能。TANAKA 等^[24]学者在乳腺癌中发现,S100A14 与 S100A16 在细胞内空间分布上,均以钙非依赖性方式结合定位于细胞质和细胞膜中的肌动蛋白上,两者之间的相互协同作用促进细胞骨架动力学的变化,影响肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。但目前 CRC 中两者的具体作用机制有待深入探索。

综上所述,CRC 组织中 S100A14、S100A16 表达降低,两者表达呈正相关。S100A14、S100A16 表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度有关,两者共同促进 CRC 的恶性发展。此外,TNM 分期 III 期、S100A14 阴性、S100A16 阴性是影响 CRC 患者预后的危险因素。S100A14、S100A16 可用于评估 CRC 患者生存预后,值得临床深入探索。

参考文献

- [1] DEKKER E, TANISP J, VLEUGELS J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [2] 陈琦,程景洪,周芯茹,等. PD-L1 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗疗效和安全性的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10): 1828-1832.
- [3] CMOCH A, GROVES P, PALCZEWSKA M, et al. S100A proteins in propagation of a calcium signal in norm and pathology[J]. Postepy Biochem, 2012, 58(4): 429-436.
- [4] ZHANG Y, YANG X, ZHU XL, et al. S100A gene family: immune-related prognostic biomarkers and therapeutic targets for low-grade glioma[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(11): 15459-15478.
- [5] LI X, WANG M, GONG T, et al. A S100A14-CCL2/CXCL5 signaling axis drives breast cancer metastasis[J]. Theranostics, 2020, 10(13): 5687-5703.
- [6] BASNET S, SHARMA S, COSTEA D E, et al. Expression profile and functional role of S100A14 in human cancer[J]. Oncotarget, 2019, 10(31): 2996-3012.
- [7] SAPKOTA D, COSTEA D E, IBRAHIM S O, et al. S100A14 interacts with S100A16 and regulates its expression in human cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e76058.
- [8] XUE J, GE X, ZHAO W, et al. PIPKI γ regulates CCL2 expression in colorectal cancer by activating AKT-STAT3 signaling[J]. J Immunol Res, 2019, 20(9): 3690-3701.
- [9] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231.
- [10] SONG M, CHAN A T, SUN J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 322-340.

- [11] 王思远,张思懋,王焕强,等. APC 基因甲基化与上消化道肿瘤发病风险关联的 Meta 分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(8):1235-1240.
- [12] 李震,姚弘虞,王世豪,等. WNT 信号通路在 KRAS 基因突变型结直肠癌中的作用[J]. 郑州大学学报(医学版),2021,56(3):417-422.
- [13] KAGIMOTO A, TSUTANI Y, KUSHITANI K, et al. Serum S100 calcium-binding protein A4 as a novel predictive marker of acute exacerbation of interstitial pneumonia after surgery for lung cancer[J]. BMC Pulm Med, 2021,21(1):186.
- [14] HATOUM D, YAGOUB D, AHADI A, et al. Annexin/S100A protein family regulation through p14ARF-p53 activation;a role in cell survival and predicting treatment outcomes in breast cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169925.
- [15] 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.
- [16] ZHANG W, LIU K, PEI Y, et al. Long noncoding RNA HIF1A-AS2 promotes non-small cell lung cancer progression by the miR-153-5p/S100A14 axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(6):8715-8722.
- [17] HE Y, ZHANG L, TAN F, et al. miR-153-5p promotes sensibility of colorectal cancer cells to oxaliplatin via targeting Bcl-2-mediated autophagy pathway[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84(8):1645-1651.
- [18] SAPKOTA D, COSTEA D E, BLØ M, et al. S100A14 inhibits proliferation of oral carcinoma derived cells through G1-arrest[J]. Oral Oncol, 2012, 48(3):219-225.
- [19] TOMIYAMA N, IKEDA R, NISHIZAWA Y, et al. S100A16 up-regulates Oct4 and Nanog expression in cancer stem-like cells of Yumoto human cervical carcinoma cells[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):9929-9933.
- [20] XU Z H, MIAO Z W, JIANG Q Z, et al. Brain microvascular endothelial cell exosome-mediated S100A16 up-regulation confers small-cell lung cancer cell survival in brain [J]. FASEB J, 2019, 33(2):1742-1757.
- [21] OU S, LIAO Y, SHI J, et al. S100A16 suppresses the proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells in part via the JNK/p38 MAPK pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(2):164-173.
- [22] CHEN D, LUO L, LIANG C. Aberrant S100A16 expression might be an independent prognostic indicator of unfavorable survival in non-small cell lung adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0197402.
- [23] ZHANG J, LU W Y, ZHANG J M, et al. S100A16 suppresses the growth and survival of leukaemia cells and correlates with relapse and relapse free survival in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2019, 185(5):836-851.
- [24] 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(11):53.

(收稿日期:2022-01-06 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2109 页)

- [14] ARASTEHFAR A, DANESHNI F, KORD M, et al. Comparison of 21-Plex PCR and API 20C AUX, MALDI-TOF MS, and rDNA Sequencing for a wide range of clinically isolated yeast species: improved identification by combining 21-Plex PCR and API 20C AUX as an alternative strategy for developing countries[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9:21.
- [15] VATANSHENASSAN M, BOEKHOUT T, MEIS J F, et al. Candida auris Identification and Rapid Antifungal Susceptibility Testing Against Echinocandins by MALDI-TOF MS[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019; 9:20.
- [16] VATANSHENASSAN M, BOEKHOUT T, LASS-FLÖR C, et al. Proof of concept for MBT ASTRA, a rapid matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)-based method to detect caspofungin resistance in Candida albicans and Candida glabrata [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00420.
- [17] MURO M D, MOTTA F D E A, BURGER M, et al. Echinocandin resistance in two Candida haemulonii isolates from pediatric patients [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(11):3783-3785.

(收稿日期:2021-12-26 修回日期:2022-04-18)