DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250508.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250508.0950.002

S100A8通过调控P38/MAPK通路对膀胱癌增殖、侵袭和迁移的影响

庞 震[1],徐浩然[2],王勤章[1],欧阳松[1]✉
(1.石河子大学第一附属医院泌尿外科,新疆 石河子 832000;2.石河子大学医学院,新疆 石河子 832000)

[摘要] **目的**:探讨S100钙结合蛋白A8(S100A8)对膀胱癌增殖、侵袭和迁移的影响及作用机制。**方法**:通过TCGA数据库、HPA数据库及石河子大学第一附属医院泌尿外科的膀胱癌患者数据探究S100A8在膀胱癌中的表达情况。选用CCLE数据库筛选的S100A8表达较高的膀胱癌细胞系HT-1376以及人正常尿路上皮细胞株SV-HUC-1,Western blot法与qRT-PCR实验验证其表达情况。取HT-1376细胞分为敲低(KD)组、阳性对照(NC)组、过表达(OE)组及正常组,对其进行敲低和过表达的慢病毒转染,Western blot与qRT-PCR实验检测其转染效率。CCK-8法与EdU增殖实验检测各组细胞增殖;划痕实验与Transwell实验检测各组细胞迁移与侵袭;Western blot实验检测各组细胞中P38/MAPK及p-P38/MAPK的表达水平。**结果**:S100A8在多种癌症高表达,S100A8高表达与膀胱癌患者不良预后相关;与人正常尿路上皮细胞株SV-HUC-1相比,膀胱癌细胞系HT-1376中S100A8蛋白与mRNA均高表达;KD组中S100A8蛋白表达水平、24及48 h的OD_{450}值、新生成细胞的比例、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、细胞中P38/MAPK及p-P38/MAPK水平明显低于正常组及NC组($P<0.05$)。OE组中S100A8蛋白表达水平、24及48 h的OD_{450}值、新生成细胞的比例、迁移细胞数目、侵袭细胞数目、细胞中P38/MAPK及p-P38/MAPK水平明显高于正常组及NC组($P<0.05$)。**结论**:S100A8在膀胱癌细胞中高表达,S100A8通过调控P38/MAPK通路影响膀胱癌的增殖、侵袭和迁移。

[关键词] 膀胱癌;S100钙结合蛋白A8(S100A8);P38/MAPK通路;细胞增殖;细胞迁移;细胞侵袭
[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)18-1419-10

Effects of S100A8 on proliferation, invasion and migration of bladder cancer by regulating P38/MAPK pathway

PANG Zhen[1], XU Haoran[2], WANG Qinzhang[1], OUYANG Song[1]✉
(1. *Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi* 832000, *China*; 2. *School of Medicine, Shihezi University, Shihezi* 832000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Science and Technology Program of the Corps of China*(2024*ZD*057); *Research Project of Shihezi University*(*ZZZC*202184); *Research Project of the First Affiliated Hospital of Shihezi University*(*BS*202110)
[*Author*]: *PANG Zhen, E-mail: pangzhen@stu.shzu.edu.cn.*
[*Correspondence to*]: *OUYANG Song, Ph. D., Associate Professor, Associate Chief Physician, Master's Supervisor, E-mail: ouyangsong@shzu.edu.cn.*
Received: 2025-01-28 *Revised*: 2025-05-02 *JHMU*, 2026;32(18):1419-1428

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To investigate the effect and mechanism of S100 calcium-binding protein A8 (S100A8) on the proliferation, invasion and migration of bladder cancer. **Methods**: The expression of S100A8 in bladder cancer was investigated through TCGA database, HPA database and bladder cancer patients in the Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University. Bladder cancer cell line HT-1376 with high expression of S100A8 and human normal urothelial cell line SV-HUC-1 were selected from CCLE database. Western blot and qRT-PCR were used to verify the expression of S100A8. HT-1376 cells were divided into the KD group, the NC group, the OE group, and the normal group, and the knockdown and overexpression len-

[基金项目]兵团科技计划项目(2024ZD057);石河子大学科研项目(ZZZC202184);石河子大学第一附属医院科研项目(BS202110)
[作者简介]庞震,E-mail: pangzhen@stu.shzu.edu.cn。
[通讯作者]欧阳松,博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail: ouyangsong@shzu.edu.cn。
[收稿日期]2025-01-28 [修回日期]2025-05-02 网络出版时间:2025-05-08 11:00:55

tivirus transfection were performed. Western blot and qRT-PCR experiments were used to detect the transfection efficiency. CCK-8 method and EdU proliferation test were used to detect cell proliferation in each group. Scratch test and Transwell test were used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect the expression levels of P38/MAPK and p-P38/MAPK in each group. **Results**: S100A8 was highly expressed in a variety of cancers. High expression of S100A8 was associated with poor prognosis of bladder cancer patients. S100A8 protein and mRNA were highly expressed in bladder cancer cell line HT-1376 compared to human normal urothelial cell line SV-HUC-1. The expression level of S100A8 protein, OD_{450} values at 24 and 48 h, the proportion of newly generated cells, the number of migrating cells, the number of invasive cells, and the levels of P38/MAPK and p-P38/MAPK in cells in the KD group were significantly lower than those in the normal group and the NC group ($P<0.05$). The expression level of S100A8 protein, OD_{450} values at 24 and 48 h, the proportion of newly generated cells, the number of migrating cells, the number of invasive cells, and the levels of P38/MAPK and p-P38/MAPK in the OE group were significantly higher than those in the normal group and the NC group ($P<0.05$). **Conclusion**: S100A8 is highly expressed in bladder cancer cells, and S100A8 may affect the proliferation, invasion and migration of bladder cancer by regulating the P38/MAPK pathway.

[**Key words**] Bladder cancer; S100 calcium-binding protein A8(S100A8); P38/MAPK pathway; Cell proliferation; Cell migration; Cell invasion

膀胱癌(bladder cancer, BLCA)作为泌尿系统最常见的癌症,在全世界男性肿瘤新发病例数中排名第4,死亡病例数中排名第8[1]。美国癌症协会数据显示,预测2025年将有16 710人死于BLCA[2]。膀胱镜下活检病理学检测是目前诊断BLCA的金标准[3],因其侵入性过强易引发尿道损伤、尿道狭窄等并发症。因此,寻求有利于BLCA早期诊断的生物标志物至关重要。

S100钙结合蛋白A8(S100 calcium-binding protein A8,S100A8)是S100蛋白家族的成员,包含2个EF手钙结合基序[4]。S100蛋白位于多种细胞的细胞质和/或细胞核中,并参与许多细胞过程的调节,例如细胞周期进程和分化。在炎症过程和免疫反应的调节中起着突出的作用[5]。S100A8可诱导嗜中性粒细胞和黏附,具有广泛的细胞内和细胞外功能。尽管有文献证明S100A8作为启动子,通过干扰肿瘤代谢和微环境促进肿瘤的发展、生长和转移[6]。然而S100A8在BLCA的增殖、侵袭和迁移中的作用尚未阐明。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 收集46例2021年1月～2023年1月期间在石河子大学第一附属医院泌尿外科确诊为BLCA患者的46对癌组织和癌旁组织,调取临床资料包括性别、年龄、肿瘤分化程度等信息。本研究经石河子大学第一附属医院伦理委员会批准(编号:KJ2021-277-01)。

1.1.2 细胞及主要试剂 人正常尿路上皮细胞株SV-HUC-1(武汉普诺赛生物科技公司),BLCA细胞系HT-1376(武汉安诺论生物公司),S100A8单克隆抗体(美国Abcam生物公司,货号:ab288715),免疫组化试剂、鼠属二抗、β-actin(北京中杉金桥公司),总RNA提取试剂盒(中国诺唯赞公司),S100A8敲低、过表达及阴性对照慢病毒(中国吉凯公司),EdU检测试剂盒(美国艾普拜生物公司),S100A8引物序列(中国吉凯公司),PCR转录试剂(康为世纪生物科技股份有限公司,CW2601M),P38/MAPK抗体(CST公司,货号:9212S),p-P38/MAPK抗体(CST公司,货号:4511S)。

1.2 方法

1.2.1 S100A8在生物数据库的表达 通过Timer2.0数据库调取S100A8在TCGA数据库中泛癌的表达情况,在TCGA数据库膀胱癌数据集中获取选择总生存期(overall survival, OS)、癌症特异生存期(cancer specific survival, CSS)进行生存分析,以*S100A8*基因中位表达量分为高、低2组,比较*S100A8*表达与膀胱癌患者预后的关系。通过CCLE数据库筛选基因表达量最高的细胞系用于后续实验。通过HPA数据库下载膀胱癌患者组织与正常膀胱组织S100A8蛋白的免疫组化成像。

1.2.2 免疫组织化学法 烤片,脱蜡后将组织切片置于枸橼酸钠缓冲液修复,冷却后PBS冲洗,滴加配置好的S100A8抗体,4 ℃温箱孵育8 h以上。37 ℃温箱复温30 min,PBS清洗后显色、复染和酒精分化,最后树胶封片。阅片评分由2位副高职称以上的病理医师进行,组织切片评分≤1分为阴性表达,2～4分为弱阳性表达,5～8分为中度阳性表达,9～12分为强阳性表达;≥4分为高表达,<4分为低表达。

1.2.3 细胞转染 当细胞融合率达到50%时进行慢病毒转染。设置正常组、敲低(KD1、KD2)组、过表达(OE)组及阴性对照(NC)组,采用S100A8过表达慢病毒及shRNA1敲低慢病毒、shRNA2敲低慢病毒进行转染,shRNA1: TCAACACTGATGGTGCAGT

TA;shRNA2:GTGTCCTCAGTATATCAGG AA。

1.2.4 Western blot法 冰上裂解细胞提取蛋白,配备10%分离胶及分离胶灌制,SDS-PAGE电泳和转膜,封闭液封闭后滴加配备的一抗预混液(抗体稀释比为1∶1 000),4 ℃过夜,滴加二抗预混液(稀释比1∶2 000)室温孵育2 h,洗膜后压入X光片曝光。

1.2.5 qRT-PCR 使用总RNA提取试剂盒收集mRNA,测定mRNA浓度,随后进行逆转录,在95 ℃条件下进行10 min PCR,然后在95 ℃下15 s和60 ℃下60 s进行40个循环,每个独立实验重复3次。*S100A8*引物序列如下:F-CCTGAAGGTTCTGTTTTTCAGGT 和 R-GGTCATCCCTGTAGACGGCA;*β-actin*引物序列如下:F-AGTGTGACGTTGACATCCGTA 和 R-CCAGAGCAGTAATCTCCTTCT。

1.2.6 细胞增殖实验 将转染后的膀胱癌细胞和未转染的膀胱癌细胞接种于96孔板,每孔1×10^4个细胞,置于37 ℃培养箱中孵育。在第0、1、2、3和4天,每孔分别加入10 μL的CCK-8和90 μL无血清培养基代替之前的培养基。将细胞置于37 ℃培养箱中孵育2 h,酶标仪在450 nm波长下测定吸光度值以确定细胞活力。

1.2.7 EdU增殖实验 按说明书配备EdU试剂盒中试剂后,标记固定及通透细胞,反应后用PBS进行冲洗,并对细胞核进行染色,最后将96孔板放置在荧光显微镜下进行观察和摄影。

1.2.8 Transwell迁移与侵袭实验 对于细胞迁移实验,利用单纯无血清培养基将细胞浓度调整至1×10^4~2×10^4个/200 μL,取200 μL加入上室,再向下室中加入600 μL含20%血清的培养基,培养箱中孵育48 h,PBS清洗后固定,染色后选取5个随机视野进行观察并计数细胞迁移数量。对于细胞侵袭实验,稀释基质胶后铺胶,水化,按$1\times10^{3\sim4}$个/小室接种细胞,置于培养箱36~60 h,甲醇固定染色后,在光学显微镜下选取5个随机视野进行观察并计数细胞侵袭数量。

1.2.9 细胞划痕实验 在6孔板用200 μL的吸头在底壁划出直线,PBS冲洗,在第0、12、24小时拍摄划痕愈合情况,挑选多个固定视野拍照。

1.2.10 P38/MAPK通路验证实验 Western blot实验验证P38/MAPK信号通路相关因子p-P38的表达水平,步骤同上述Western blot法。

1.3 统计学处理

使用Graphpad Prism 10.1绘图、ImageJ软件及R4.4.0进行数据处理及统计分析,计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *S100A8*基因在膀胱癌中的表达及生存结果

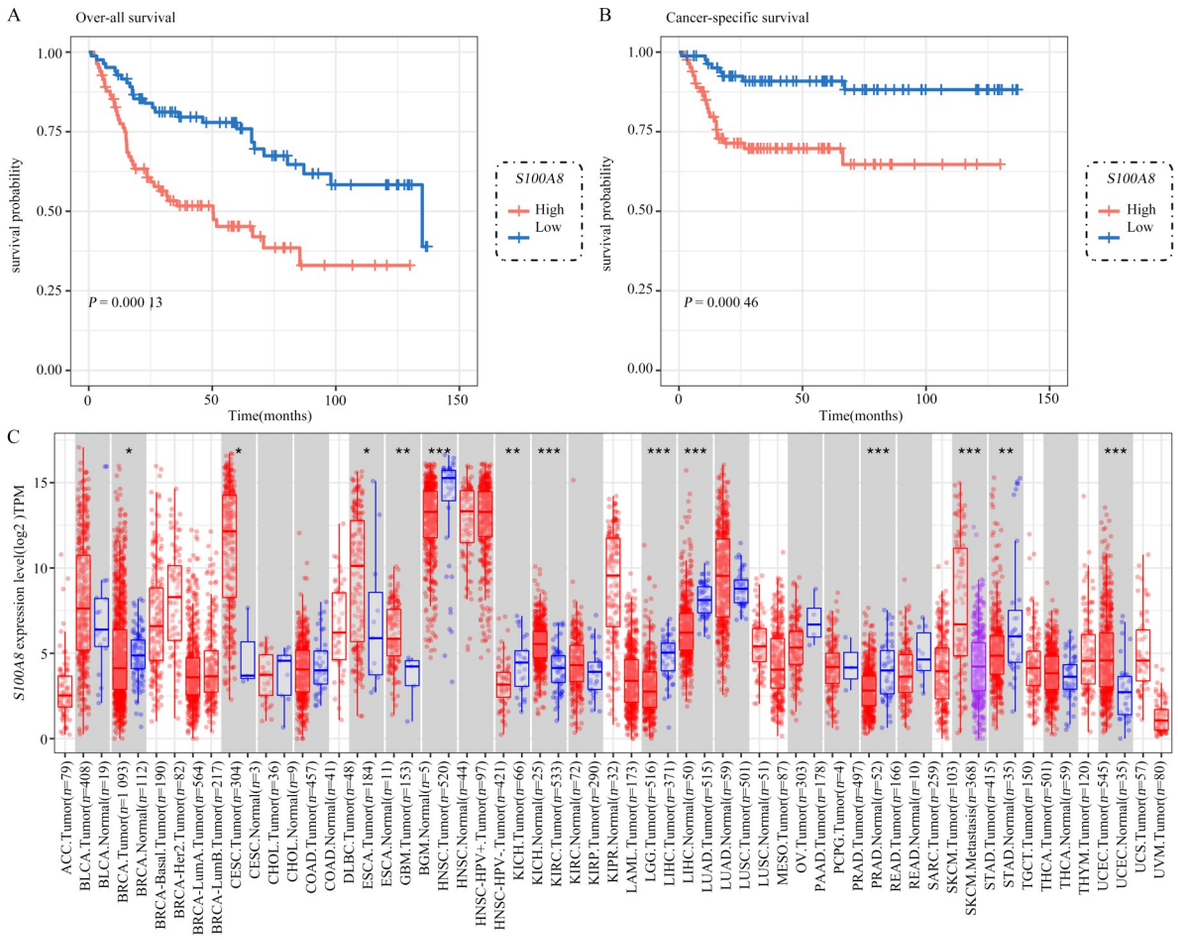
通过调用TCGA数据库泛癌的*S100A8*基因表达定量以及膀胱癌数据集数据进行研究,其中OS与CSS结果显示:*S100A8*基因高表达组与膀胱癌患者不良预后存在相关性,差异具有统计学意义($P<0.05$,图1A、B)。而*S100A8*基因在泛癌数据集中的定量表达结果显示:*S100A8*在多种癌症中呈现上调趋势,且在膀胱癌中为明显高表达($P<0.05$,图1C)。

2.2 S100A8蛋白在膀胱癌中的表达水平与临床病理特征的相关性

为了进一步探究S100A8蛋白表达水平与临床病理特征的相关性,本研究首先调用HPA数据库中S100A8在膀胱癌的IHC结果,然后收集了46对膀胱癌患者的膀胱癌组织与正常组织进行IHC染色及qRT-PCR实验进行验证。IHC结果显示,在HPA数据库中,S100A8蛋白在膀胱癌中表达高于癌旁组织(图2A),而实际IHC结果与HPA数据库结果一致,即与癌旁组织相比,癌组织中S100A8蛋白的染色评分高,差异具有统计学意义($P<0.001$,图2B)。随后提取膀胱癌组织标本进行后续分析,分别根据肌层浸润情况、高级别和低级别分组。免疫组织化学结果显示,高级别膀胱癌组S100A8蛋白染色评分明显高于低级别膀胱癌组,同时肌层浸润膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)组的染色评分高于非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)组,差异具有统计学意义($P<0.001$,图2B)。按照46对膀胱癌患者的S100A8蛋白表达定量分为高、低2组,结果显示2组在年龄和性别上无明显差异,在病理学分期和组织学分级上具有明显差异($P<0.05$,表1)。

2.3 S100A8在膀胱癌细胞系中高表达

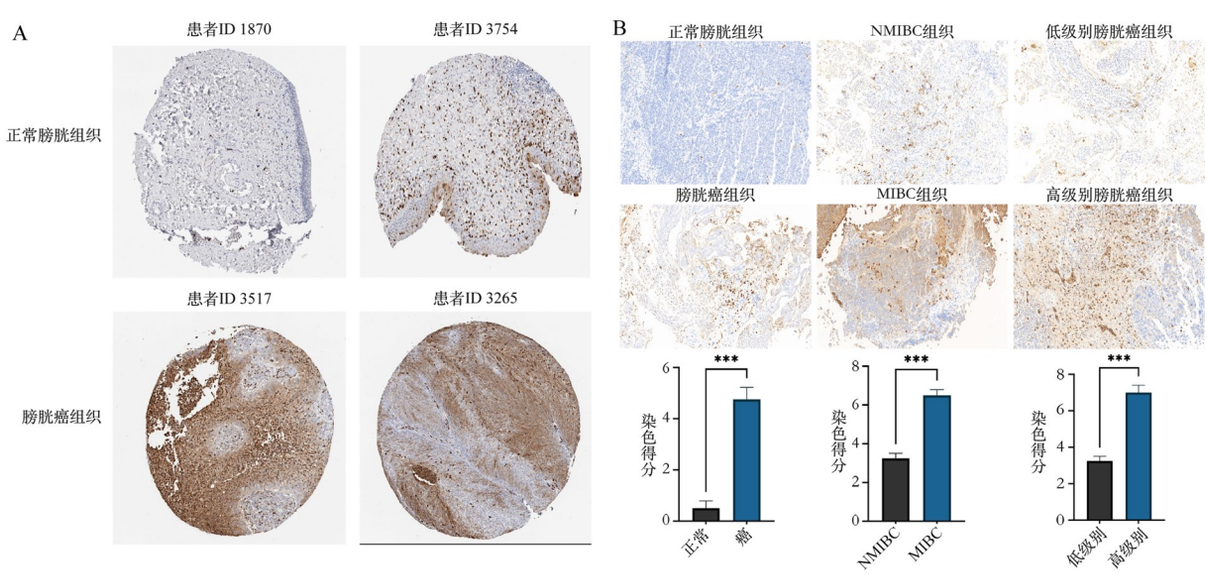
本研究通过CCLE数据库膀胱癌细胞系的基因表达定量结果选择目标细胞系,结果显示在膀胱癌细胞系中,HT-1376细胞系的*S100A8*基因表达量最高(图3A),故而选择HT-1376细胞学进行后续研究。Western blot与qRT-PCR实验结果显示,与人正常尿路上皮细胞株SV-HUC-1相比,膀胱癌细胞系HT-1376中S100A8表达水平均明显高表达($P<0.05$,图3)。



A：TCGA数据库膀胱癌数据集中*S100A8*的OS结果；B：TCGA数据库膀胱癌数据集中*S100A8*的CSS结果；C：*S100A8*泛癌表达定量结果；与对照组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

图1　*S100A8*基因在膀胱癌中的表达及生存分析结果

Fig 1　*S100A8* gene expression and survival analysis in bladder cancer



A：HPA数据库IHC结果；B：临床病理IHC结果；$^{***}P<0.001$

图2　S100A8蛋白在膀胱癌中的表达情况

Fig 2　S100A8 protein expression in bladder cancer

2.4　S100A8慢病毒转染效率验证

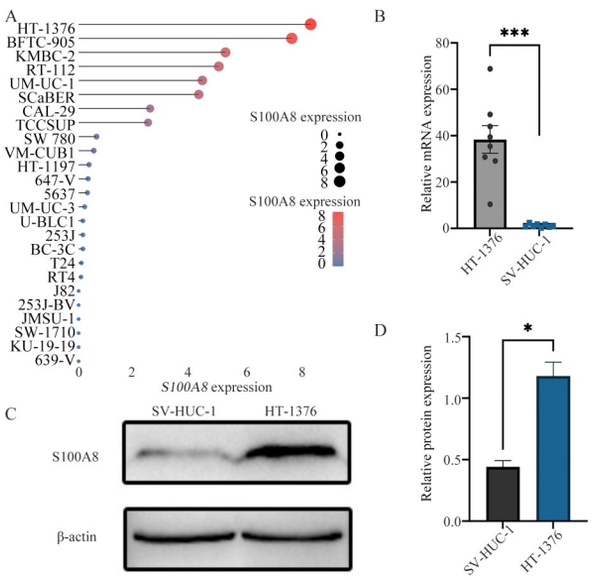
通过构建包装S100A8过表达以及敲低慢病毒并成功转染HT-1376细胞系，使用Western blot和qRT-PCR试验进行转染验证。结果显示：与

表1　膀胱癌组织中S100A8蛋白与患者临床特征的相关性(n=46)

Tab 1　Correlation between S100A8 protein in bladder cancer tissues and clinical characteristics of patients(n=46)

相关因素	S100A8蛋白表达定量		χ^2	P
	高	低		
年龄(岁)			0.351	0.554
＜60	10	8		
≥60	18	10		
性别			0.097	1
男	24	16		
女	4	2		
病理学分期			19.237	0.000***
MIBC	8	18		
NMIBC	19	1		
组织学分级			14.220	0.000***
高级别	9	16		
低级别	19	2		

注：***P＜0.001。

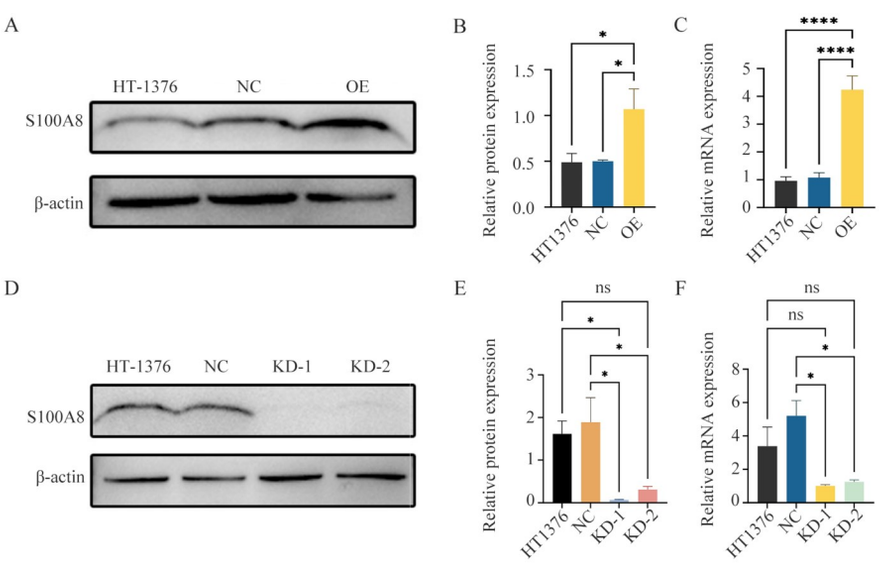


A：CCLE数据库中*S100A8*基因在不同细胞系的表达情况；B：SV-HUC-1与HT-1376的PCR结果；C、D：SV-HUC-1与HT-1376的Western blot结果；*P＜0.05，***P＜0.001

图3　膀胱癌细胞系中S100A8的表达情况

Fig 3　S100A8 expression in bladder cancer cell lines

HT-1376野生细胞系及NC组相比，OE组的S100A8的mRNA及蛋白表达水平均明显增高。而与NC组及野生细胞系组相比，shRNA1敲低转染组(KD1组)的S100A8的mRNA水平及蛋白水平均明显降低，且其转染效率强于shRNA2敲低转染组(KD2组)，差异具有统计学意义(P＜0.000 1，图4)，因此本研究选择KD1组转染细胞作为敲低组进行后续实验(即KD组)。



A、B：过表达后各组细胞S100A8的Western blot结果；C：过表达后各组细胞*S100A8*的qPCR结果；D、E：敲低后各组细胞S100A8的Western blot结果；F：敲低后各组细胞*S100A8*的qPCR结果；*P＜0.05，****P＜0.000 1，^{ns}P＞0.05

图4　S100A8过表达及敲低慢病毒转染膀胱癌细胞后的表达情况

Fig 4　S100A8 expression in overexpression and knockdown lentivirus transfection of bladder cancer cells

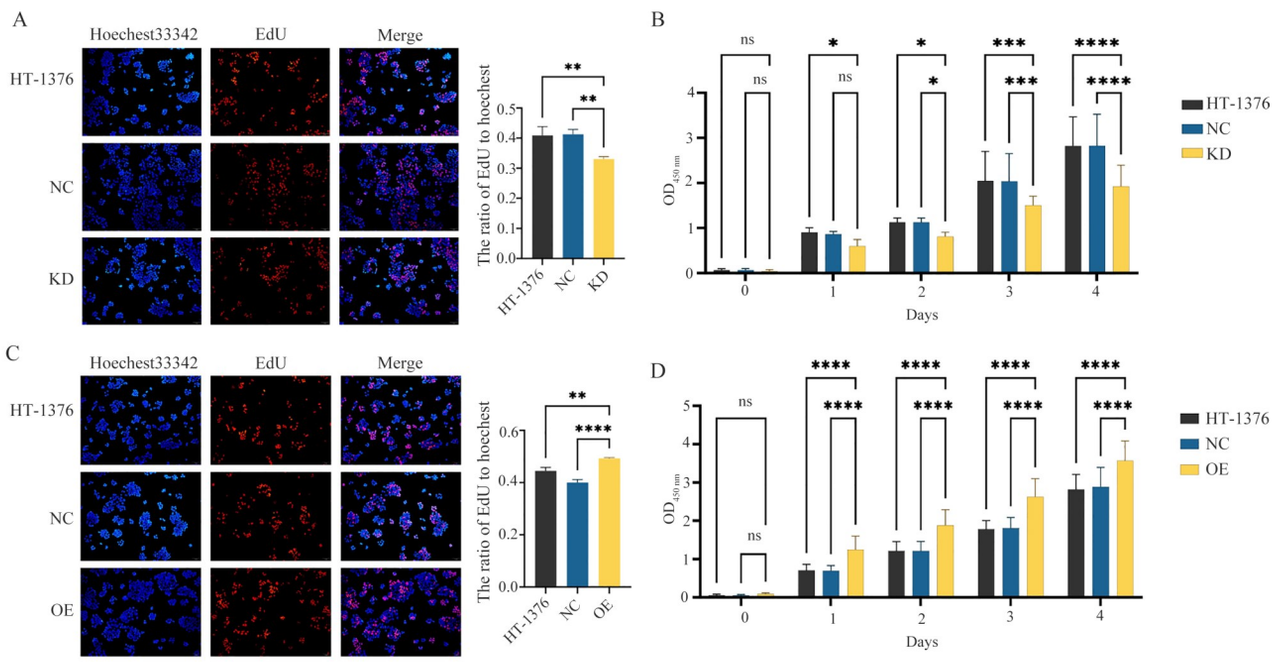
2.5　S100A8对膀胱癌细胞增殖的影响

使用EdU和CCK8试验评估S100A对膀胱癌的增殖影响。结果显示：与野生细胞系及NC组相比，KD组的OD_{450}值明显降低且新生成细胞的

比例明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$，图5A、B）。而OE组在CCK-8及EdU实验结果相反，差异具有统计学意义（$P<0.05$，图5C、D）。

2.6　S100A8在膀胱癌细胞迁移和侵袭中的作用

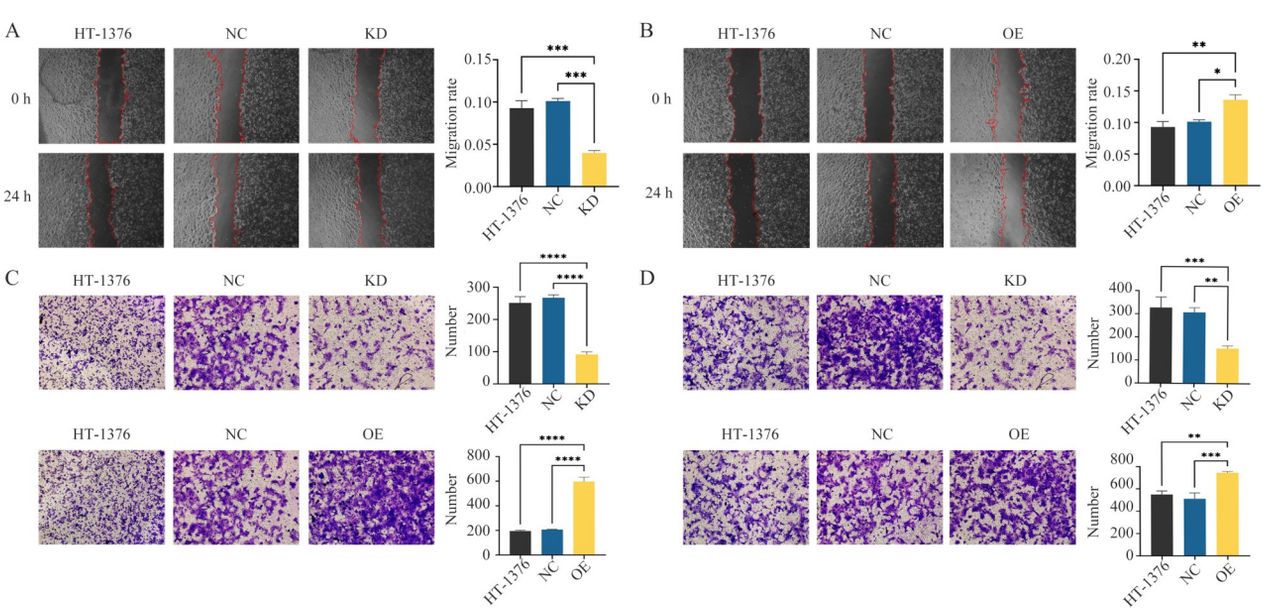
使用细胞划痕实验与Transwell实验评估S100A8在膀胱癌细胞迁移和侵袭中的作用。与NC组及野生细胞系组相比，KD组迁移的细胞数明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.01$，图6A）；OE组迁移的细胞数明显升高，差异具有统计学意义（$P<0.01$，图6B）。Transwell侵袭实验显示，与NC组及正常组相比，KD组侵袭的细胞数明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.001$，图6C）；OE组侵袭的细胞数明显升高，差异具有统计学意义（$P<0.001$，图6D）。



A：KD组EdU增殖实验结果；B：KD组CCK-8实验结果；C：OE组EdU增殖实验结果；D：OE组CCK-8实验结果；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.000\,1$，$^{ns}P>0.05$

图5　S100A8对膀胱癌细胞增殖的影响

Fig 5　Effect of S100A8 on proliferation of bladder cancer cells



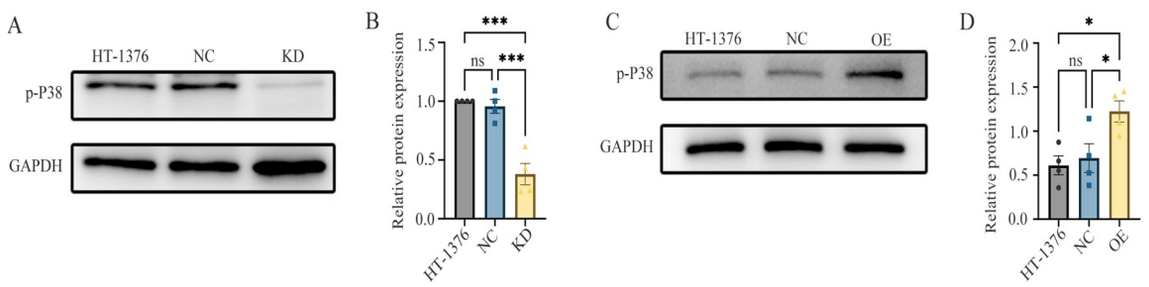
A：KD组Transwell迁移实验结果；B：OE组Transwell迁移实验结果；C：KD组Transwell侵袭实验结果；D：OE组Transwell侵袭实验结果；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.000\,1$，$^{ns}P>0.05$

图6　S100A8在膀胱癌细胞迁移和侵袭中的作用

Fig 6　Effect of S100A8 on migration and invasion of bladder cancer cells

2.7 S100A8通过P38/MAPK通路调控膀胱癌效应

通过Western blot实验检测OE和KD组P38/MAPK信号通路关键因子p-P38的表达水平。结果显示关键蛋白P38磷酸化后的p-P38表达明显上升（$P<0.05$，图7），提示S100A8敲低后可能磷酸化受阻，而S100A8过表达后磷酸化增加。基于此，本研究假设S100A8可能通过促进P38通路的磷酸化使肿瘤增殖标志物Ki67表达升高或肿瘤侵袭标志物E-cadherin表达降低，进而影响膀胱癌的增殖、侵袭与迁移（图8）。



A、B：KD组中p-P38的Western blot结果；C、D：OE组中p-P38的Western blot结果；$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$，$^{ns}P>0.05$

图7 S100A8在P38/MAPK通路相关因子的表达情况

Fig 7 The expression of S100A8 in P38/MAPK pathway related factors

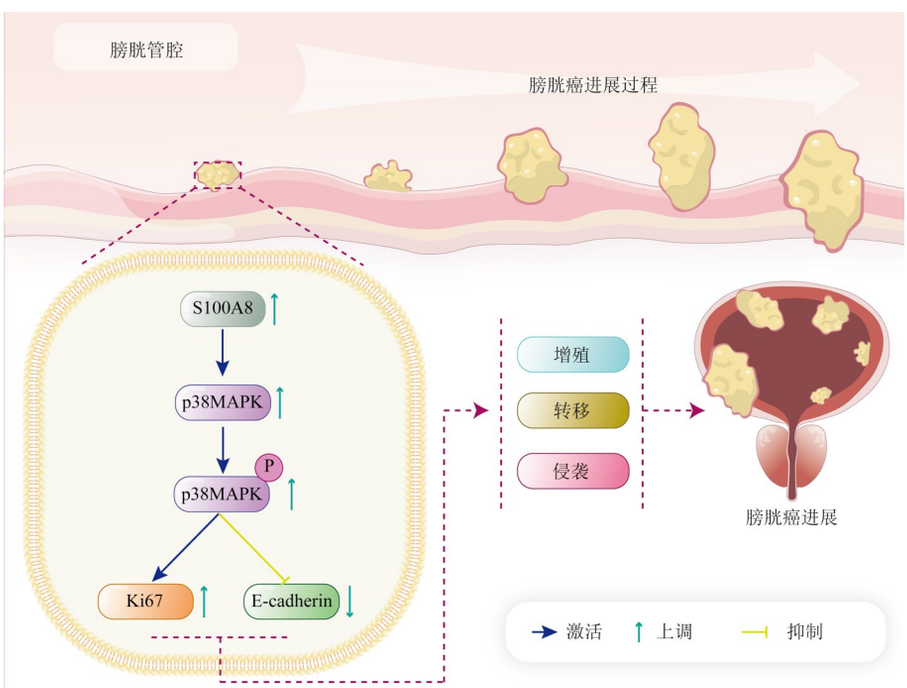


图8 S100A8通过激活P38/MAPK通路调控膀胱癌进展机制

Fig 8 Mechanism of S100A8 regulates the progression of bladder cancer by activating pP38/MAPK pathway

3 讨论

BLCA是泌尿系统第二大常见恶性肿瘤[7]，其病理类型90%以上为尿路上皮癌，其他类型包括腺癌、鳞癌和小细胞癌等[8]。根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）分级标准，膀胱尿路上皮癌可分为低级别与高级别2种类型[9]；而基于美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）分期系统则分为MIBC和NMIBC[10]。全球流行病学数据显示，2022年新增BLCA病例61.4万例，死亡22.0万例。值得注意的是，男性发病率（9.3/10万）和死亡率（3.1/10万）明显高于女性（2.4/10万，0.8/10万），性别差异达3～4倍[1]。中国国家癌症中心同期数据显示，我国BLCA新发9.29万例（男性7.32万，女性1.97万），死亡4.14万例（男性3.25万，女性0.88万），该病在男性恶性肿瘤发病率及死亡率排名中均位列第8[11]。研究发现约75%的新发BLCA为NMIBC，此类患者生存期较长且肿瘤特异性死亡风险较低。同时低

级别BLCA极少侵犯膀胱肌层且死亡极少，但是70%的NMIBC通常容易复发并且30%在首次治疗后可进展为MIBC，复发和进展到高级别BLCA导致不良结果[7,12]。因此研究BLCA的发生、发展机制，寻找影响BLCA有效的生物标志物和治疗靶点可能在一定程度上影响BLCA患者的生存率。

S100基因包括至少13个成员，它们以簇的形式位于染色体1q21上[13,14]。其最早在大脑中被发现，因在中性环境下可溶于100%硫酸铵而得名[15]。S100A8是S100蛋白家族中的重要成员，主要以钙卫蛋白（S100A8/A9）的形式发现，S100A8可以直接结合微管蛋白等活性成分，而S100A9可保护S100A8不被降解，两者结合可调控多种复杂功能[6,16]。Ma等[17]的研究证明了S100A8/9可作为急性心肌梗死后心力衰竭的预后生物标志物，证明其具有成为预后生物标志物的能力。Kim等[18]的研究提示，S100A8可在血清、尿液、唾液中作为系统性红斑狼疮的生物标志物的潜力。有研究表明外源性S100A8/A9通过Wt/β-catenin促进口腔鳞癌的侵袭迁移[19]。S100A8/A9能通过结合多种通道蛋白诱导原发肿瘤细胞向远端靶器官迁移，促进肿瘤转移微环境的形成，在机体免疫和炎症反应中发挥重要作用[20]。此外TGF-β通过结肠癌中的USF2/S1008轴促进上皮-间充质转化和转移，而细胞外S100A8抑制USF2/S100A8轴，S100A8被确定为细胞内和细胞外USF2反馈通路上的重要开关[21]。另有研究表明S100A8和S100A9在血液系统恶性肿瘤中被高度重视，因为它们能够协同作用或作为拮抗剂改变细胞表型，包括活性、分化、化疗敏感性、转移和靶向治疗，从而走向致癌阶段或减轻症状[22]。最新的研究展示，癌细胞来源的S100A8通过与癌症相关成纤维细胞的CD147受体结合可触发细胞内的RhoA-ROCK-MLC2-MRTF-A通路来诱导癌症相关成纤维细胞极化并导致化疗耐药，同时在治疗方面证明了阻断S100A8-CD147通路可以提高化疗效率，该研究还发现外周血中的S100A8水平可以作为化疗反应性的指标[23]；Deguchi等[24]通过回顾S100A8介导的TLR4信号传导的肿瘤促进作用，提出了S100A8具有作为癌症转移的潜在治疗靶点。

目前仅有少量研究发现S100A8在BLCA中表达上调，Bansal等[25]发现S100A8可以区分高级别肿瘤和低级别肿瘤；Yasar等[26]发现S100A8的表达水平可用于BLCA的诊断和分期，作为肌肉浸润的标志物；Ismail等[27]发现S100蛋白家族中的许多基因可作为BLCA的诊断标志物，如S100A4和S100A6可用于区分不同阶段的BLCA、S100A7可用于鳞状细胞癌的诊断、S100A11可用于浅表性BLCA的早期检测。以上研究证据表明，S100A8具有作为预测癌症发展生物标志物的潜力。本研究分别通过构建过表达和敲低S100A8的慢病毒转染BLCA细胞系HT-1376，并系统评估了该基因的恶性生物学效应。实验数据显示S100A8可明显提升BLCA细胞存活率，并促进BLCA细胞增殖、转移和侵袭等恶性生物学效应，提示S100A8在BLCA中发挥致癌基因的关键作用，然而本研究仅纳入一株细胞系进行细胞表型试验验证，难以全面评估*S100A8*基因在BLCA中恶性生物学效应，今后将纳入多株BLCA细胞系进行验证。

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）级联反应是调节多种细胞过程（包括增殖、分化、细胞凋亡和应激反应）的关键信号通路，其包括3种主要激酶，MAPK激酶激酶、MAPK激酶和MAPK，它们激活和磷酸化下游蛋白质[28]。MAPK通路有4种主要的分支路线：ERK、P38、JNK和ERK5。其中P38蛋白得到了笔者的注意，Zou等[29]发现DUSP2通过PTPN7通路调节MEK/ERK和P38/MAPK，以抑制BLCA的进展；Kumar等[30]发现P38/MAPK和MAPKAPK2通过在mRNA稳定性水平上调节MMP-2和MMP-9介导BLCA侵袭；Tanigawa等[31]的研究提示S100A8/A9在食管鳞状细胞癌中的表达和释放得到增强，并且S100A8/A9通过Akt和P38/MAPK信号通路促进食管鳞状细胞癌进展。为评估S100A8在肿瘤细胞生物学机制中的作用，笔者通过BLCA数据库挖掘了相关信号通路发现S100A8可能通过影响BLCA的P38/MAPK通路进而促进BLCA的进展，Western blot实验也证实了S100A8敲低后磷酸化受阻，S100A8过表达后磷酸化增加，为此笔者推测S100A8可通过激活P38/MAPK信号通路促进BLCA细胞的增殖、侵袭及迁移能力。这与Xu等[32]的研究相同，他们发现S100A8/A9可能通过P38/MAPK信号通路促进癌症迁移和侵袭，同时侵袭迁移相关蛋白在鼻咽癌的肿瘤微环境中过表达，这可能为限制BLCA进展的药物研发提供新的方向。Herik Rodrigo等[33]研究发现S100A8/A9可通过TLR4-TPL2轴影响BLCA细胞的增殖和侵袭；Zhou等[34]表明S100A8/A9可触发许多信号转导途径来介导微管构成和病原体防御，以及癌症生长、转移、耐药和预后的复杂过程。Wong等[35]发现

OPN、MMP9和S100A8都在BLCA进展中发挥重要作用，是BLCA的潜在预后标志物和治疗靶点，S100A8可能通过多种基因促进BLCA的增殖、侵袭。在本研究中发现P38/MAPK通路关键蛋白P38磷酸化后的p-P38表达明显上升，其中S100A8敲低后磷酸化受阻，而S100A8过表达后磷酸化增加。然而其具体作用机制尚不明确，本研究假设S100A8可能通过促进P38通路的磷酸化使肿瘤增殖标志物Ki67表达升高或肿瘤侵袭标志物E-cadherin表达降低，进而影响BLCA的增殖、侵袭与迁移，然后该假设需后续基础试验进行验证。

综上所述，该研究在组织学与细胞学的水平上初步验证了S100A8在BLCA组织中高表达且可促进BLCA细胞的恶性生物学行为，增强BLCA细胞增殖、侵袭和迁移的能力。推测S100A8在BLCA进展中有促进作用，有希望成为诊断BLCA有效的生物标志物和潜在的分子治疗靶点。但其缺乏动物水平的研究，后续可通过构建动物模型进一步验证S100A8是否能在动物体内促进BLCA的进展。

作者贡献度说明：

欧阳松、王勤章：提出研究思路，设计研究方案，研究命题的提出、设计实验思路；庞震、徐浩然：负责进行实验，研究过程的实施，例如进行调查对象的选取、病理的采集、细胞培养、实验室指标的检测等；徐浩然：负责数据收集、采集、清洗和统计学分析、绘制图表等；庞震：负责论文起草；庞震、欧阳松：负责最终版本修订，对论文负责。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.

2 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.

3 Ahmadi H, Duddalwar V, Daneshmand S. Diagnosis and staging of bladder cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(3): 531-541.

4 Ishikawa K, Nakagawa A, Tanaka I, et al. The structure of human MRP8, a member of the S100 calcium-binding protein family, by MAD phasing at 1.9 A resolution[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2000, 56(Pt 5): 559-566.

5 Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1298.

6 Chen Y, Ouyang Y, Li Z, et al. S100A8 and S100A9 in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(3): 188891.

7 Dyrskjot L, Hansel DE, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 58.

8 Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder cancer: A review[J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980-1991.

9 Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours[J]. Eur Urol, 2022, 82(5): 458-468.

10 Kandori S, Kojima T, Nishiyama H. The updated points of TNM classification of urological cancers in the 8th edition of AJCC and UICC[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(5): 421-425.

11 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

12 Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)[J]. Eur Urol, 2022, 81(1): 75-94.

13 Donato R. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(7): 637-668.

14 Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: Structure, functions and pathology[J]. Front Biosci, 2002, 7: d1356-d1368.

15 Clark HL, Jhingran A, Sun Y, et al. Zinc and manganese chelation by neutrophil S100A8/A9 (calprotectin) limits extracellular aspergillus fumigatus hyphal growth and corneal infection[J]. J Immunol, 2016, 196(1): 336-344.

16 Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(5): 103295.

17 Ma J, Li Y, Li P, et al. S100A8/A9 as a prognostic biomarker with causal effects for post-acute myocardial infarction heart failure[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2701.

18 Kim JW, Jung JY, Lee SW, et al. S100A8 in serum, urine, and saliva as a potential biomarker for systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 886209.

19 蒋岑，马洪，胡赟，等. S100A8/A9通过Wnt/β-catenin促进口腔鳞癌的侵袭迁移[J]. 安徽医科大学学报，2022，57(12)：1971-1978.
Jiang C, Ma H, Hu B, et al. S100A8/A9 promotes invasion and migration of oral squamous cell carcinoma through Wnt/β-catenin pathway[J]. J Anhui Med Univ,

2022, 57(12): 1971-1978.

20 明海霞, 刘兆华, 王彦君, 等. S100A8/A9在高发肿瘤转移前微环境中的作用机制及研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(13): 1991-1995.
Ming HX, Liu ZH, Wang YJ, et al. Role of S100A8/A9 in tumor microenvironment before metastasis and its research status [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(13): 1991-1995.

21 Li S, Zhang J, Qian S, et al. S100A8 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis under TGF-β/USF2 axis in colorectal cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(2): 154-170.

22 Razmkhah F, Kim S, Lim S, et al. S100A8 and S100A9 in hematologic malignancies: From development to therapy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13382.

23 Chen X, Cheng G, Zhu L, et al. Alarmin S100A8 imparts chemoresistance of esophageal cancer by reprogramming cancer-associated fibroblasts [J]. Cell Rep Med, 2024, 5(6): 101576.

24 Deguchi A, Maru Y. S100A8 as a potential therapeutic target for cancer metastasis[J]. Cancer Sci, 2025, 116(2):322-328.

25 Bansal N, Gupta AK, Gupta A, et al. Serum-based protein biomarkers of bladder cancer: A pre- and post-operative evaluation [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 124: 22-25.

26 Yasar O, Akcay T, Obek C, et al. Significance of S100A8, S100A9 and calprotectin levels in bladder cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(6): 437-441.

27 Ismail MF, El Boghdady NA, Shabayek MI, et al. Evaluation and screening of mRNA S100A genes as serological biomarkers in different stages of bladder cancer in Egypt[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 4621-4631.

28 Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.

29 Zou F, Rao T, Chen W, et al. DUSP2 affects bladder cancer prognosis by down-regulating MEK/ERK and P38 MAPK signaling pathways through PTPN7 [J]. Cell Signal, 2023, 112: 110893.

30 Kumar B, Koul S, Petersen J, et al. p38 mitogen-activated protein kinase-driven MAPKAPK2 regulates invasion of bladder cancer by modulation of MMP-2 and MMP-9 activity[J]. Cancer Res, 2010, 70(2): 832-841.

31 Tanigawa K, Tsukamoto S, Koma YI, et al. S100A8/A9 induced by interaction with macrophages in esophageal squamous cell carcinoma promotes the migration and invasion of cancer cells *via* Akt and p38 MAPK pathways[J]. Am J Pathol, 2022, 192(3): 536-552.

32 Xu N, Zhang BB, Huang XN, et al. S100A8/A9 molecular complexes promote cancer migration and invasion *via* the p38 MAPK pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. Bioinorg Chem Appl, 2021, 2021: 9913794.

33 Herik Rodrigo AG, Tomonobu N, Yoneda H, et al. Toll-like receptor 4 promotes bladder cancer progression upon S100A8/A9 binding, which requires TIRAP-mediated TPL2 activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 634: 83-91.

34 Zhou H, Zhao C, Shao R, et al. The functions and regulatory pathways of S100A8/A9 and its receptors in cancers[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1187741.

35 Wong JPC, Wei R, Lyu P, et al. Clinical and *in vitro* analysis of Osteopontin as a prognostic indicator and unveil its potential downstream targets in bladder cancer [J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(11): 1373-1386.

[本文编辑] 朱金月