

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.002

肿瘤防治专题

# 乳腺癌患者血清钙黏蛋白 S100A10、脂肪酸转运蛋白-4 水平与临床病理特征及复发的相关性

王麓璐, 张学思, 潘静, 杨丽平

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-0036)

作者单位: 710032 西安, 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院综合诊疗科

通信作者: 杨丽平, E-mail: ylp\_1971@163.com

**【摘要】目的** 分析血清钙黏蛋白 S100A10、脂肪酸转运蛋白-4(FABP4)与乳腺癌临床病理特征及复发的相关性。**方法** 选择 2020 年 2 月—2021 年 2 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院综合诊疗科收治的乳腺癌患者 121 例为乳腺癌组, 同期医院健康体检女性 75 例为健康对照组。检测血清 S100A10、FABP4 水平, 分析 S100A10、FABP4 与乳腺癌临床病理特征的关系, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同血清 S100A10、FABP4 水平乳腺癌患者无复发生存时间, 多因素 Cox 风险比例回归分析乳腺癌患者术后复发的影响因素。**结果** 乳腺癌组血清 S100A10、FABP4 水平均高于健康对照组( $t/P=8.943/<0.001$ 、 $10.552/<0.001$ )。TNM III 期、低度分化、Ki-67 阳性乳腺癌患者血清 S100A10、FABP4 水平高于 TNM I~II 期、中高度分化、Ki-67 阴性患者(S100A10: $t/P=19.607/<0.001$ 、 $20.176/<0.001$ 、 $27.815/<0.001$ ; FABP4: $t/P=49.936/<0.001$ 、 $68.449/<0.001$ 、 $141.910/<0.001$ ), 体质量指数  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 乳腺癌患者血清 FABP4 水平高于体质量指数  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> 患者( $t/P=20.923/<0.001$ )。随访期间共失访 5 例, 中位随访 13(8~29)个月, 高水平 S100A10、FABP4 患者无复发生存率低于低水平 S100A10、FABP4 患者( $\chi^2/P=4.183/0.041$ 、 $6.559/0.010$ )。TNM 分期高、S100A10 高、FABP4 高是乳腺癌患者复发的危险因素[ $HR(95\% CI)=1.826(1.332\sim 2.503)$ 、 $1.141(1.022\sim 1.273)$ 、 $1.493(1.213\sim 1.838)$ ]。**结论** 乳腺癌患者血清中 S100A10、FABP4 水平增高, 且与乳腺癌侵袭性病理特征及复发有关。

**【关键词】** 乳腺癌; 钙黏蛋白 S100A10; 脂肪酸转运蛋白-4; 病理特征; 复发; 预后**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

**Correlation of serum cadherin S100A10 and fatty acid transporter-4 levels with clinicopathological characteristics and recurrence in breast cancer patients** Wang Lulu, Zhang Xuesi, Pan Jing, Yang Liping. Department of Comprehensive Diagnosis and Treatment, the First Affiliated Hospital of the PLA Air Force Military Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yang Liping, E-mail: ylp\_1971@163.com

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province(2019SF-0036)

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between serum cadherin S100A10, fatty acid transporter-4 (FABP4) and the clinicopathological characteristics and recurrence of breast cancer. **Methods** From February 2020 to February 2021, 121 patients with breast cancer admitted to the Comprehensive Diagnosis and Treatment Department of the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University of the People's Liberation Army were selected as the breast cancer group, and 75 women in hospital health examination during the same period were selected as the healthy control group. The serum S100A10 and FABP4 levels were detected, and the relationship between S100A10 and FABP4 and the clinicopathological characteristics of breast cancer was analyzed. Kaplan Meier survival curve was used to analyze the recurrence free survival time of breast cancer patients with different serum S100A10 and FABP4 levels, and Cox risk ratio regression was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence of breast cancer patients. **Results** Serum S100A10 and FABP4 levels in breast cancer group were higher than those in healthy control group ( $t/P=8.943/<0.001$ ,  $10.552/<0.001$ ). The serum S100A10 and FABP4 levels of breast cancer patients with TNM stage III, low differentiation and Ki-67 positive were higher than those of TNM stage I-II, moderately and highly differentiated and Ki-67 negative patients (S100A10: $t/P=19.607/<0.001$ ,  $20.176/<0.001$ ,  $27.815/<0.001$ ; FABP4: $t/P=49.936/<0.001$ ,  $68.449/<0.001$ ,  $141.910/<0.001$ ), and the serum FABP4

levels of breast cancer patients with body mass index  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  were higher than those with body mass index  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ( $t/P = 20.923/ < 0.001$ ). During the follow-up period, a total of 5 cases were lost, with a median follow-up of 13 (8-29) months. The recurrence free survival rate of patients with high-level S100A10 and FABP4 was lower than that of patients with low-level S100A10 and FABP4 ( $\chi^2/P = 4.183/0.041, 6.559/0.010$ ). High TNM stage, S100A10 and FABP4 are risk factors for recurrence of breast cancer patients [ $HR(95\% CI) = 1.826 (1.332 - 2.503), 1.141 (1.022 - 1.273), 1.493 (1.213 - 1.838)$ ]. **Conclusion** The levels of S100A10 and FABP4 in serum of breast cancer patients increased, which was related to the invasive pathological characteristics and recurrence of breast cancer.

**【Key words】** Breast cancer; Cadherin S100A10; Fatty acid binding protein-4; Pathological features; Recurrence; Prognosis

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性疾病,2019 年乳腺癌占女性新诊断恶性肿瘤的 30%,占女性因癌症死亡的 15%,中国乳腺癌的发病率和病死率在女性恶性肿瘤中均位居首位<sup>[1-2]</sup>。尽管目前综合治疗技术不断改进,但患者生存状况仍不理想,其中复发是影响患者生存的主要原因<sup>[3]</sup>。钙黏蛋白 S100A10 在预测抗肿瘤治疗药物的敏感性及肿瘤复发转移方面具有重要价值<sup>[4]</sup>。脂肪酸转运蛋白 4 (fatty acid binding protein-4, FABP4) 在癌细胞脂质反应调节中发挥关键作用, FABP4 过表达可促使形成富含脂质的肿瘤微环境,导致肿瘤转移<sup>[5]</sup>。本研究拟检测乳腺癌患者血清 S100A10、FABP4 水平,分析其与乳腺癌临床病理特征及复发的关系,旨在为临床治疗和预后分析提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 2 月—2021 年 2 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院综合诊疗科收治乳腺癌患者 121 例为乳腺癌组,均为女性,年龄 51 ~ 72 (62. 51  $\pm$  8. 27) 岁;体质量指数 22 ~ 29 (25. 85  $\pm$  2. 85)  $\text{kg/m}^2$ ;病理类型:导管内癌 70 例,浸润性导管癌 46 例,其他 5 例;肿块直径 1 ~ 3 (2. 21  $\pm$  0. 43) cm;分化程度:低度分化 55 例,中度分化 41 例,高度分化 25 例;TNM 分期: I 期 30 例, II 期 42 例, III 期 49 例;雌激素受体(ER)阳性 41 例,孕激素受体(PR)阳性 38 例,人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性 35 例, Ki-67 阳性 68 例。另选择同期医院健康体检女性 75 例为健康对照组,排除任何部位恶性肿瘤、感染、免疫性疾病,年龄 52 ~ 73 (62. 47  $\pm$  8. 09) 岁;体质量指数 21 ~ 25 (23. 51  $\pm$  1. 38)  $\text{kg/m}^2$ 。2 组年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0. 05$ ),乳腺癌组患者体质量指数高于健康对照组 ( $P < 0. 05$ )。本研究已经获得医院伦理委员会批准(200124),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①病理学确诊乳腺癌;②接受根治性手术联合术后 TAC 方案化疗;③

年龄  $> 18$  岁,女性患者。(2) 排除标准:①合并其他部位原发恶性肿瘤或血液性肿瘤;②乳腺癌晚期,采用保守治疗者;③妊娠期或哺乳期患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 S100A10、FABP4 水平检测:患者入组后治疗前及健康对照组体检当日清晨采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清  $-80^\circ\text{C}$  储存。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司),以酶联免疫吸附试验检测血清 S100A10、FABP4 水平, S100A10 试剂盒购自武汉库萨比奥公司, FABP4 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.3.2 随访情况:乳腺癌患者均定期门诊复查、电话随访,随访截至 2022 年 7 月。记录随访期间肿瘤复发情况,复发定义为经影像及病理证实的原发肿瘤部位再次生长出新的肿瘤。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件录入和分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验或单因素方差分析;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Kaplan-Meier 绘制乳腺癌患者无复发生存曲线,Log-Rank 检验生存率的差异;多因素 Cox 回归分析影响乳腺癌患者复发的危险因素。 $P < 0. 05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 S100A10、FABP4 水平比较 乳腺癌组血清 S100A10、FABP4 水平均高于健康对照组 ( $P < 0. 01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组与乳腺癌组血清 S100A10、FABP4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum S100A10 and FABP4 levels between healthy control group and breast cancer group

| 组 别   | 例数  | S100A10 ( $\mu\text{g/L}$ ) | FABP4 ( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|-----|-----------------------------|---------------------------|
| 健康对照组 | 75  | 1. 02 $\pm$ 0. 17           | 22. 05 $\pm$ 3. 42        |
| 乳腺癌组  | 121 | 1. 35 $\pm$ 0. 29           | 28. 12 $\pm$ 4. 19        |
| $t$ 值 |     | 8. 943                      | 10. 552                   |
| $P$ 值 |     | $< 0. 001$                  | $< 0. 001$                |

2.2 乳腺癌不同临床病理特征间血清 S100A10、FABP4 水平比较 TNM Ⅲ期、低度分化、Ki-67 阳性乳腺癌患者血清 S100A10、FABP4 水平高于 TNM I ~ II 期、中高度分化、Ki-67 阴性患者 ( $P < 0.01$ ), 体质指数  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  患者血清 FABP4 水平高于体质指数  $< 25 \text{ kg/m}^2$  患者 ( $P < 0.01$ )。不同年龄、肿瘤大小、病理类型、ER、PR、HER2 乳腺癌患者血清 S100A10、FABP4 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

2.3 乳腺癌无复发生存曲线 随访期间共失访 5 例, 中位随访 13 (8 ~ 29) 个月, 复发 26 例, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 高水平 S100A10 患者 ( $\geq 1.35 \mu\text{g/L}$ , 60 例) 无复发生存率为 70.00% (42/60), 低于低水平 S100A10 患者 ( $< 1.35 \mu\text{g/L}$ , 56 例) 的 85.71% (48/56) ( $\text{Log-Rank}\chi^2 = 4.183, P = 0.041$ ); 高水平 FABP4 患者 ( $\geq 28.12 \mu\text{g/L}$ , 59 例) 无复发生存率为 67.80% (40/59), 低于低水平 FABP4 患者 ( $< 28.12 \mu\text{g/L}$ , 57 例) 的 87.72% (50/57) ( $\text{Log-Rank}\chi^2 = 6.559, P = 0.010$ ), 见图 1。

2.4 影响乳腺癌复发的因素分析 以乳腺癌患者是否复发为因变量 (0 = 否, 1 = 是), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型 (向后逐步法) 分析, 结果显示, TNM 分期高、S100A10

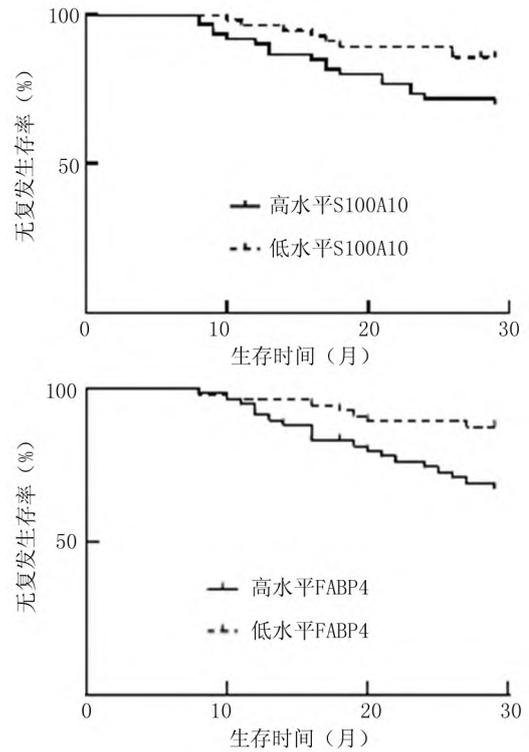


图 1 不同血清 S100A10、FABP4 水平乳腺癌患者无复发生存曲线比较

Fig. 1 Comparison of relapse free survival curves of breast cancer patients with different serum S100A10 and FABP4 levels

表 2 乳腺癌不同临床病理特征间血清 S100A10、FABP4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum S100A10 and FABP4 levels among different clinicopathological characteristics of breast cancer

| 项目     | 例数                  | S100A10 ( $\mu\text{g/L}$ ) | t 值         | P 值    | FABP4 ( $\mu\text{g/L}$ ) | t 值    | P 值    |
|--------|---------------------|-----------------------------|-------------|--------|---------------------------|--------|--------|
| 年龄     | <60 岁               | 47                          | 1.32 ± 0.27 | 1.039  | 27.51 ± 4.09              | 1.355  | 0.178  |
|        | ≥60 岁               | 74                          | 1.37 ± 0.25 |        |                           |        |        |
| 体质指数   | <25 $\text{kg/m}^2$ | 58                          | 1.34 ± 0.25 | 0.458  | 25.59 ± 1.41              | 20.923 | <0.001 |
|        | ≥25 $\text{kg/m}^2$ | 63                          | 1.36 ± 0.23 |        |                           |        |        |
| 肿瘤大小   | <2 cm               | 54                          | 1.33 ± 0.27 | 0.936  | 27.76 ± 4.11              | 0.874  | 0.384  |
|        | ≥2 cm               | 67                          | 1.37 ± 0.20 |        |                           |        |        |
| 病理类型   | 导管内癌                | 70                          | 1.34 ± 0.21 | 0.265  | 28.10 ± 3.95              | 0.302  | 0.740  |
|        | 浸润性导管癌              | 46                          | 1.37 ± 0.23 |        |                           |        |        |
|        | 其他                  | 5                           | 1.31 ± 0.27 |        |                           |        |        |
| TNM 分期 | I ~ II 期            | 72                          | 1.19 ± 0.13 | 19.607 | 25.57 ± 0.81              | 49.936 | <0.001 |
|        | Ⅲ期                  | 49                          | 1.58 ± 0.06 |        |                           |        |        |
| 分化程度   | 中高度分化               | 66                          | 1.18 ± 0.12 | 20.176 | 25.12 ± 0.63              | 68.449 | <0.001 |
|        | 低度分化                | 55                          | 1.55 ± 0.07 |        |                           |        |        |
| ER     | 阳性                  | 41                          | 1.38 ± 0.18 | 1.501  | 28.46 ± 4.01              | 0.649  | 0.518  |
|        | 阴性                  | 80                          | 1.33 ± 0.17 |        |                           |        |        |
| PR     | 阳性                  | 38                          | 1.36 ± 0.20 | 0.247  | 28.52 ± 4.24              | 0.724  | 0.470  |
|        | 阴性                  | 83                          | 1.35 ± 0.21 |        |                           |        |        |
| HER2   | 阳性                  | 35                          | 1.37 ± 0.17 | 0.811  | 28.47 ± 3.97              | 0.593  | 0.554  |
|        | 阴性                  | 86                          | 1.34 ± 0.19 |        |                           |        |        |
| Ki-67  | 阳性                  | 68                          | 1.51 ± 0.04 | 27.815 | 31.05 ± 0.15              | 141.91 | <0.001 |
|        | 阴性                  | 53                          | 1.14 ± 0.10 |        |                           |        |        |

高、FABP4 高是乳腺癌患者复发的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 影响乳腺癌患者复发的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Tab. 3 Cox proportional hazard regression model analysis of multiple factors affecting recurrence of breast cancer patients

| 因素        | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | HR 值  | 95% CI        |
|-----------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| 常数项       | 8.235     | 2.642 | 9.715  | <0.001 | —     | —             |
| 体质量指数高    | 0.120     | 0.117 | 1.052  | 1.127  | 0.658 | 0.896 ~ 1.418 |
| 分化程度低     | 0.421     | 0.362 | 1.353  | 0.326  | 1.523 | 0.749 ~ 3.097 |
| TNM 分期高   | 0.602     | 0.161 | 13.981 | <0.001 | 1.826 | 1.332 ~ 2.503 |
| S100A10 高 | 0.132     | 0.056 | 5.556  | 0.015  | 1.141 | 1.022 ~ 1.273 |
| FABP4 高   | 0.401     | 0.106 | 14.311 | <0.001 | 1.493 | 1.213 ~ 1.838 |

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其形态、分子表达谱和临床病程均具有高度异质性,年龄、雌激素、家族史、基因突变和不健康的生活方式等是乳腺癌患病的危险因素。乳腺癌往往始于乳腺导管增生,在致癌物暴露、表观遗传修饰、癌症干细胞、巨噬细胞诱变的炎性微环境等各种致癌因素刺激下发生癌变,并发展为转移性癌<sup>[6]</sup>。尽管近年来早期筛查、手术、放疗、靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗等综合治疗的应用和改进,乳腺癌病死率有所下降,肿瘤负担有所减轻,但是由于有残留肿瘤细胞的存在,会导致肿瘤复发和转移<sup>[7]</sup>。复发是导致乳腺癌患者死亡的主要原因之一,复发与原发肿瘤发生时间差异较大,晚期复发往往在确诊后 5 年甚至更长时间,目前依靠肿瘤大小、分化程度、淋巴结或血管侵犯、TNM 分期等乳腺癌病理特征还不能完全反映复发的生物学行为,无法预测复发的准确时间,因此对临床治疗和预防带来巨大挑战,需要探寻准确、可靠与复发相关的生物学标志物对临床乳腺癌的管理十分重要<sup>[8-9]</sup>。

S100A10 是 S100 蛋白家族的成员,膜联蛋白 2 (ANXA2) 是 S100A10 的配体,S100A10 主要通过与其形成 A2 异四聚体 (A II t),异四聚体复合物在癌细胞增殖、侵袭和转移中发挥作用,A II t 是细胞纤溶酶生成的重要调节剂,在血液循环中纤溶酶原以无活性形式存在,S100A10 可通过结合纤溶酶原将其转化为具有活性作用的纤溶酶,A II t 异四聚体复合物则抑制 S100A10 的泛素化和纤溶酶失活;A II t 衍生纤溶酶触发信号分子蛋白激酶 C 信号分子的磷酸化,导致膜联蛋白 A2 裂解,激活 Toll 样受体 4 和核因子- $\kappa$ B 信号,促进白介素-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎因子释放,产生促肿瘤微环境,S100A10 还可降低 T 细胞

的细胞毒性,逃避免疫监视间接促进免疫逃逸,继而参与癌症发生和进展过程<sup>[10-11]</sup>。S100A10 还可通过与促凋亡基因 Bad 相互作用并阻碍其促凋亡活性,促使癌细胞恶性增殖,沉默 S100A10 则显著抑制癌细胞增殖、集落形成、细胞迁移和侵袭,增强对卡铂治疗的敏感性<sup>[12]</sup>。本研究发现,S100A10 在乳腺癌发病机制中可能发挥促癌基因作用,进一步分析发现 S100A10 过表达与乳腺癌患者随访期间复发有关,提示 S100A10 过表达可促使乳腺癌复发。研究显示,S100A10 与 ANXA2 形成分子复合物可促使乳腺癌细胞与微血管内皮细胞的黏附,导致癌细胞侵袭转移<sup>[13]</sup>。沉默 S100A10 表达可通过阻止化疗诱导的乳腺癌干细胞富集,抑制乳腺癌细胞增殖,降低化疗后复发风险<sup>[14]</sup>。因此,S100A10 过表达可能增强乳腺癌细胞恶性增殖和侵袭行为,导致肿瘤复发和生存率下降。

FABP4 是一种由脂肪组织分泌的激素,广泛表达于脂肪细胞、巨噬细胞、树突状细胞和微血管内皮细胞中,在巨噬细胞中 FABP4 通过激活核因子  $\kappa$ B 和 c-Jun N-末端激酶通路调节炎症反应,在脂肪细胞中 FABP4 通过与激素敏感脂肪酶和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的相互作用促进脂肪分解并抑制脂肪生成,维持脂肪细胞稳态、调节脂肪分解和脂肪生成,FABP4 还可通过调控胆固醇运输,诱导泡沫细胞形成、炎症反应激活和内质网应激,参与糖尿病、哮喘、癌症和动脉粥样硬化等多种免疫代谢疾病过程。FABP4 在毛细血管、小静脉内特异性表达,通过促使血管内皮生长因子信号传导和细胞增殖促使新生血管形成,增强癌细胞增殖和迁移能力<sup>[15-16]</sup>。现有研究显示,FABP4 在结肠癌组织中高表达,并通过促进上皮间质转化促使癌症进展,与结肠癌的 TNM 分期、分化程度和淋巴结转移有关<sup>[17]</sup>。FABP4 在肝细胞癌组织中表达下调,FABP4 表达缺失则引起癌细胞增殖和侵袭<sup>[18]</sup>。本研究发现,高水平 FABP4 与体质量指数增加、TNM 分期增加、低分化及 Ki-67 阳性表达有关,是乳腺癌复发的危险因素之一。研究发现,FABP4 在肿瘤间质中的巨噬细胞中表达并增强原巨噬细胞功能,表现为通过激活核因子  $\kappa$ B 抑制 miR-29b 表达,诱导巨噬细胞中白介素-6 信号通路激活和白介素-6 的产生,形成促肿瘤微环境,促使乳腺癌发生、恶性增殖和进展,而循环中 FABP4 与磷脂酰肌醇磷酸相互作用启动信号转导和转录激活因子 3 致癌信号通路激活,增强醛脱氢酶 1 表达,介导具有干细胞样表型的乳腺癌细胞扩增,FABP4 还可通过结合游离脂肪酸为肿瘤细胞的快速增殖生长、新生血管形成和转移提供能量<sup>[19]</sup>。给予外

源性 FABP4 可激活脂肪酸转运蛋白的表达,增加乳腺癌细胞增殖,沉默 FABP4 降低其活性则可抑制缺氧时脂滴的形成,降低癌细胞对活性氧诱导铁死亡的抵抗力,减少癌症复发<sup>[20-21]</sup>。可见 FABP4 过表达可能促使乳腺癌恶性生物学行为形成,诱导癌症复发。

综上,乳腺癌患者血清中 S100A10、FABP4 水平显著增高,高水平 S100A10、FABP4 与乳腺癌恶性侵袭行为有关,是乳腺癌复发的危险因素,血清 S100A10、FABP4 有望作为乳腺癌预后预测的潜在标志物和潜在治疗靶点。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王麓璐:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张学思:提出研究思路,分析试验数据;潘静:数据收集,进行文献调研与整理;杨丽平:进行统计学分析,论文审核

**参考文献**

[1] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(6):438-451. DOI:10.3322/caac.21583.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

[3] Bera A, Russ E, Manoharan MS, et al. Proteomic analysis of inflammatory biomarkers associated with breast cancer recurrence [J]. *Mil Med*, 2020, 185 (Suppl1):669-675. DOI:10.1093/milmed/usz254.

[4] 邵晶, 欧海斌, 沈惠, 等. 钙黏蛋白 S100A10 对人乳腺癌细胞增殖能力的影响 [J]. *武汉大学学报:医学版*, 2021, 42(1):61-66. DOI:10.14188/j.1671-8852.2020.0217.

Shao J, Ou HB, Shen H, et al. Effect of cadherin S100A10 on the growth of human breast cells [J]. *Journal of Han University: Medical Science*, 2021, 42(1):61-66. DOI:10.14188/j.1671-8852.2020.0217.

[5] Mukherjee A, Chiang CY, Daifotis HA, et al. Adipocyte-induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8):1748-1761. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-1999.

[6] 林菲, 王倩, 朱晓云. 2002—2015 年上海市金山区女性乳腺癌发病和死亡趋势分析 [J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(4):268-273. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.04.A004.

Lin F, Wang Q, Zhu XY. Trends of incidence and mortality of female breast cancer in Jinshan District of Shanghai from 2002 to 2015 [J]. *Chinese Tumor*, 2021, 30(4):268-273. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.04.A004.

[7] Takeshita T, Yan L, Asaoka M, et al. Late recurrence of breast cancer is associated with pro-cancerous immune microenvironment in the primary tumor [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16942. DOI:10.1038/s41598-019-53482-x.

[8] Saiki Y, Horii A. Multiple functions of S100A10, an important cancer promoter [J]. *Pathol Int*, 2019, 69(11):629-636. DOI:10.1111/

pin.12861.

[9] Huang T, Bao H, Meng YH, et al. Tumour budding is a novel marker in breast cancer: The clinical application and future prospects [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):1303-1312. DOI:10.1080/07853890.2022.2070272.

[10] Saiki Y, Horii A. Multiple functions of S100A10, an important cancer promoter [J]. *Pathol Int*, 2019, 69(11):629-636. DOI:10.1111/pin.12861.

[11] Bharadwaj AG, Kempster E, Waisman DM. The ANXA2/S100A10 complex-regulation of the oncogenic plasminogen receptor [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12):1772. DOI:10.3390/biom11121772.

[12] Wang L, Yan W, Li X, et al. S100A10 silencing suppresses proliferation, migration and invasion of ovarian cancer cells and enhances sensitivity to carboplatin [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1):113. DOI:10.1186/s13048-019-0592-3.

[13] Myrvang HK, Guo X, Li C, et al. Protein interactions between surface annexin A2 and S100A10 mediate adhesion of breast cancer cells to microvascular endothelial cells [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(19):3210-3215. DOI:10.1016/j.febslet.2013.08.012.

[14] Lu H, Xie Y, Tran L, et al. Chemotherapy-induced S100A10 recruits KDM6A to facilitate OCT4-mediated breast cancer stemness [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9):4607-4623. DOI:10.1172/JCI138577.

[15] Prentice KJ, Saksi J, Hotamisligil GS. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4):734-740. DOI:10.1194/jlr.S091793.

[16] Tian W, Zhang W, Zhang Y, et al. FABP4 promotes invasion and metastasis of colon cancer by regulating fatty acid transport [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:512. DOI:10.1186/s12935-020-01582-4.

[17] Zhang Y, Zhang W, Xia M, et al. High expression of FABP4 in colorectal cancer and its clinical significance [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(2):136-145. DOI:10.1631/jzus.B2000366.

[18] Zhong CQ, Zhang XP, Ma N, et al. FABP4 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells and predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6):2629-2640. DOI:10.1002/cam4.1511.

[19] Zeng J, Sauter ER, Li B. FABP4: A new player in obesity-associated breast cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(5):437-440. DOI:10.1016/j.molmed.2020.03.004.

[20] Guaita-Esteruelas S, Bosquet A, Saavedra P, et al. Exogenous FABP4 increases breast cancer cell proliferation and activates the expression of fatty acid transport proteins [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1):208-217. DOI:10.1002/mc.22485.

[21] Luis G, Godfroid A, Nishiumi S, et al. Tumor resistance to ferroptosis driven by stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in cancer cells and fatty acid binding protein-4 (FABP4) in tumor microenvironment promote tumor recurrence [J]. *Redox Biol*, 2021, 43:102006. DOI:10.1016/j.redox.2021.102006.

(收稿日期:2023-01-14)