

# 脂质运载蛋白2在肿瘤中的研究进展

刘昊炜<sup>1</sup>, 刘清泉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院肝胆胰外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

## 摘要

脂质运载蛋白2 (Lipocalin-2, LCN2), 也被称为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL), 是脂质运载蛋白家族的一个重要成员。最初在中性粒细胞中被发现, LCN2作为一种急性期反应蛋白, 在先天免疫、炎症反应以及铁离子稳态中扮演着关键角色。近年来, 大量研究表明LCN2在多种人类恶性肿瘤中异常高表达, 包括乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌、卵巢癌等, 其表达水平与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及治疗抵抗密切相关。LCN2通过多种复杂的分子机制参与肿瘤进程, 主要包括: 通过与铁螯合物结合调节细胞内铁代谢、激活上皮-间质转化(EMT)、调控多种信号通路、重塑肿瘤微环境等。本文旨在系统综述LCN2的生物学特性、在各类肿瘤中的表达与功能、作用机制及其作为肿瘤诊断生物标志物和治疗靶点的潜在临床价值, 并对未来研究方向进行展望。

## 关键词

脂质运载蛋白2, NGAL, 肿瘤发生, 肿瘤转移, 铁代谢, 肿瘤微环境

# Research Progress of Lipocalin-2 in Tumors

Haowei Liu<sup>1</sup>, Qingquan Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

## Abstract

Lipocalin-2 (LCN2), also referred to as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), is a pivotal member of the lipocalin family. First identified in neutrophils, LCN2 functions as an acute-phase response protein and plays critical roles in innate immunity, inflammatory responses, and iron homeostasis. In recent years, accumulating studies have demonstrated that LCN2 is aberrantly over-

\*通讯作者。

文章引用: 刘昊炜, 刘清泉. 脂质运载蛋白2在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 982-989.

DOI: 10.12677/acm.2026.163871

expressed in a variety of human malignancies, including breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, and ovarian cancer. Its expression level is closely associated with tumorigenesis, progression, invasion, metastasis, and therapeutic resistance. LCN2 participates in tumor progression through multiple intricate molecular mechanisms, primarily encompassing the regulation of intracellular iron metabolism via binding to iron chelates, activation of epithelial-mesenchymal transition (EMT), modulation of multiple signaling pathways, and remodeling of the tumor microenvironment. This article aims to systematically review the biological properties of LCN2, its expression patterns and functional roles in various types of tumors, its underlying mechanisms of action, as well as its potential clinical value as a diagnostic biomarker and therapeutic target for tumors. Additionally, future research directions in this field are prospected.

## Keywords

Lipocalin-2, NGAL, Tumorigenesis, Tumor Metastasis, Iron Metabolism, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肿瘤是全球范围内导致严重身体健康问题和死亡的重要原因之一, 其发生发展是内部遗传因素和外部环境因素长期相互作用的结果, 过程涉及多种分子的异常表达。研究关键分子在肿瘤进程中的作用机制, 对于开发新的诊断方法和治疗策略至关重要。脂质运载蛋白是一类分布广泛、功能多样的小分子分泌性蛋白质超家族, 广泛存在于细菌、植物和动物中。它们最核心的特征是其高度保守的三维结构, 尽管其氨基酸序列的同源性可能很低(有时低至 20%)。这样的典型结构特征是一个由 8 条反平行  $\beta$ -折叠片围成的“杯状”或“桶状”的疏水性腔体[1], 可结合多种小分子配体, 并在功能上涉及脂质运输、免疫调节、细胞信号传导以及肿瘤发生发展等多个生物过程[2]。

脂质运载蛋白 2 (LCN2) 作为一个多功能的分泌型糖蛋白, 也被称为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、铁载蛋白、24p3 (源于其在小鼠肾脏细胞中的早期发现), 不仅是急性期蛋白和免疫相关分子, 还涉及铁代谢、小分子配体转运及细胞间信号传导。LCN2 在肿瘤中的作用尤为复杂和矛盾, 既可以是促癌因子, 也可以是抑癌因子。本文对 LCN2 相关文献进行总结, 以期为实现肿瘤患者良好预后提供思路。

## 2. LCN2 的分子结构与生物学功能

### 2.1. 结构与表达

LCN2 基因位于人类染色体 9q34.11, 其编码的蛋白质分子量约为 25 kDa, 通常以单体、同源二聚体或与明胶酶 B (MMP-9) 形成异源二聚体的形式存在[3][4]。LCN2 蛋白由一个高度保守的八链  $\beta$ -桶状结构域和一个邻近的  $\alpha$ -螺旋构成, 形成一个疏水性的配体结合口袋, 这是其能够结合多样配体的结构基础[5]。除了与铁载体结合外, LCN2 还能与脂肪酸、前列腺素、胆汁酸等多种疏水分子相互作用, 这暗示了其功能的多样性[6]。

在正常生理状态下, LCN2 在多种组织中低水平表达, 但在感染、炎症和组织损伤等情况下, 其表达会迅速上调, 发挥抗菌和抗凋亡等保护作用[7][8]。LCN2 在骨髓、肾脏、肺、子宫等多种组织和器官中有基础性表达。在细胞层面, 中性粒细胞是 LCN2 的主要来源。此外, 上皮细胞、巨噬细胞等在受到特

定刺激(如白细胞介素-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ; 脂多糖, LPS)时, 也能被诱导大量表达 LCN2 [9] [10]。然而, 这种在应激状态下被激活的生存机制, 在肿瘤环境中却被“劫持”, 成为促进肿瘤恶性进展的推手。大量临床病理学分析显示, LCN2 在多种肿瘤组织中的表达显著高于癌旁正常组织, 且其高表达与患者的不良预后, 如肿瘤分期晚、淋巴结转移、复发风险高和总生存期短等, 呈显著正相关[11][12]。

## 2.2. 生理功能

LCN2 的核心生理功能可归纳为以下几点:

① 先天免疫与抗菌作用: LCN2 通过抢夺细菌铁载体, 剥夺细菌生长所必需的铁, 从而抑制细菌生长, 是先天免疫系统的重要组成部分[13]。

② 铁离子稳态调节: LCN2 最显著的特征是其能够与疏水性小分子结合, 特别是它与铁载体(如肠杆菌素)具有高亲和力, 从而参与细胞内外铁离子的转运与稳态调节[13]。铁是细胞增殖所必需的微量元素, 在 DNA 合成、能量代谢等关键生物学过程中不可或缺。LCN2-铁载体复合物可通过与细胞膜上的受体(如 24p3R, 也被称为 SLC22A17)结合, 被细胞内吞, 进而增加细胞内的铁离子浓度。这一过程在细胞生存和增殖中至关重要[14]。因此, LCN2 通过调控“铁池”深刻影响着细胞的命运。

③ 抗凋亡与促生存: 在肾脏缺血再灌注损伤等模型中, LCN2 被证实具有保护细胞、减少凋亡的作用, 其机制可能与维持细胞内铁平衡和激活促生存信号通路有关[15]。

④ 细胞分化与代谢: LCN2 参与脂肪细胞分化、骨代谢等过程, 并与胰岛素抵抗等代谢性疾病相关[16]。LCN2 影响肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT), 促进或抑制肿瘤细胞转移[17]。

⑤ 基质重塑相关的功能: LCN2 可与 MMP-9 (明胶酶 B)形成 LCN2/MMP-9 稳定复合物[17], 保护 MMP-9 免于降解, 增强其基质降解能力。

## 3. LCN2 在促进肿瘤发生发展的分子机制

### 3.1. LCN2 调控肿瘤细胞增殖与凋亡

① LCN2 通过调节细胞周期相关蛋白, 促进肿瘤细胞的增殖。例如, 在结直肠癌和膀胱癌中, LCN2 的表达升高与细胞周期蛋白如 CCND1 的上调密切相关, 促进细胞快速通过细胞周期, 增强增殖活性[18][19]。

② LCN2 还通过激活多条信号通路, 如 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路, 进一步促进肿瘤细胞的生长和存活。肺腺癌和非小细胞肺癌中, LCN2 通过 JAK2/STAT3 信号通路的激活, 促进细胞增殖和迁移, 抑制细胞凋亡[20][21]。③ 在凋亡调控方面, LCN2 表现出抑制肿瘤细胞凋亡的功能, 增强了肿瘤细胞的存活能力。例如, 胶质瘤细胞中, LCN2 相关的环状 RNA (hsa\_circ\_0088732)通过调控 miR-661/RAB3D 轴, 抑制细胞凋亡, 促进细胞生存[22]。④ LCN2 还能影响铁稳态, 减少细胞内铁引起的氧化应激, 从而降低凋亡诱导[23]。在急性淋巴细胞白血病中, 虽然 LCN2 整体表达较低, 但其上调能够诱导细胞凋亡和铁死亡, 说明 LCN2 在不同肿瘤类型中对凋亡的调控具有差异性[24]。

### 3.2. LCN2 促进肿瘤侵袭与转移的机制

LCN2 通过与 MMP-9 结合、诱导 EMT 以及调节肿瘤相关免疫细胞的功能, 增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力, 综合推动肿瘤的转移进程。① 多项研究表明, LCN2 能够与 MMP-9 形成复合物, 增强其稳定性和酶活性, 从而加速基质降解, 促进肿瘤细胞侵袭和转移[25]。② 在乳腺癌脑转移中, LCN2 不仅促进原发肿瘤细胞的增殖和血管生成, 还通过诱导 EMT 增强肿瘤细胞的迁移能力和侵袭性[26]。LCN2 与 EMT 相关蛋白如 N-cadherin、vimentin 的表达上调密切相关, 其通过调控 miRNA 和信号通路(如 miR-661/RAB3D 轴)促进 EMT 过程, 增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[22]。③ LCN2 通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞,

尤其是肿瘤相关巨噬细胞, 调节免疫反应, 促进肿瘤转移。例如, 卵巢癌中, 肿瘤细胞分泌的外泌体携带 ANXA2 蛋白, 激活腹膜间皮细胞并诱导其表达 LCN2, 进而促进肿瘤细胞的黏附、增殖和迁移[27]。乳腺癌模型中, 肿瘤负荷导致骨髓巨核细胞表达 LCN2 升高, 通过血小板传递促进肿瘤细胞肺部转移[28]。

### 3.3. LCN2 在肿瘤铁代谢中的作用

LCN2 作为一种铁载体蛋白, 在肿瘤细胞铁代谢调节中发挥着至关重要的作用。铁是细胞增殖和代谢不可或缺的元素, 肿瘤细胞通过调节铁稳态满足其快速生长的需求。LCN2 能够结合铁离子及其配体, 通过介导细胞内外铁的转运, 维持细胞铁稳态, 影响肿瘤细胞的代谢活性[23] [25]。

研究表明, LCN2 调控肿瘤细胞铁代谢异常, 促进氧化应激反应和细胞增殖。例如, 在胃癌中, EB 病毒通过上调抗氧化酶 GPX4, 进而促进 LCN2 表达以维持氧化还原平衡, 促进肿瘤细胞的存活和增殖[29]。此外, 膀胱癌中肿瘤源性乳酸激活 STAT3 信号通路, 诱导 LCN2 表达, 增强肿瘤细胞的干性特征和化疗耐受性, 说明 LCN2 在铁代谢异常与肿瘤恶性进展之间的桥梁作用[19]。在骨肉瘤中, Rhizoma Paridis 总皂苷(PRTS)通过抑制 SPI1/LCN2 轴, 诱导肿瘤铁死亡, 显著抑制肿瘤生长和转移, 提示调控 LCN2 影响铁代谢相关的铁死亡途径具有良好的治疗潜力[30]。此外, 肠杆菌产生的高亲和力铁螯合剂 enterobactin 通过与 LCN2 的相互作用, 能够扰乱肿瘤细胞的铁稳态, 诱导细胞凋亡, 展示了 LCN2 在铁代谢调控中的关键地位[31]。靶向 LCN2 介导的铁代谢通路可成为抗肿瘤的新策略。

## 4. LCN2 抑制肿瘤发生发展的分子机制

LCN2 与肿瘤的分期和分化有关。在卵巢组织中, LCN2 在正常组织中不表达, 良性组织中检测到低水平的 LCN2。在卵巢肿瘤中, LCN2 水平最高点出现在早期卵巢癌中, 而晚期卵巢癌则 LCN2 表达下降[32]。同样在胰腺中, LCN2 在早期发育异常病灶中表达较高, 而在健康胰腺组织中仅以低水平表达。在胰腺肿瘤中, LCN2 表达与肿瘤分化相关, 分化良好和分化组织表现出高水平的 LCN2 表达, 而分化较差的组织则 LCN2 表达一致为阴性[33]。此外, LCN2 表达升高抑制了小鼠模型中胰腺癌的进展[34]。在肝细胞癌中, LCN2 水平与分化呈正相关, 且 LCN2 抑制转移[35]。在肿瘤早期阶段, 氧化应激较强, 免疫监视活跃, LCN2 可能通过螯合铁载体, 剥夺快速增殖的早期肿瘤细胞所需的铁(铁是细胞周期和 DNA 合成关键辅因子), 或诱导铁依赖的细胞死亡(Ferroptosis), 从而起到抑癌作用。

LCN2 通过抑制 EMT 和血管生成抑制肿瘤进展。LCN2 在 EMT 的调控具有双重作用。一方面, LCN2 促进 EMT 和远处转移。另一方面, LCN2 还能抑制 EMT, 减少肿瘤转移。LCN2 在肝细胞癌中已被发现具有 EMT 抑制作用。当在 SH-J1 细胞中上调时, LCN2 会降低 Twist1 的表达, Twist1 是调控 EMT 并抑制细胞增殖和侵入的关键转录因子。此外, EMT 诱导剂 EGF 和 TGF- $\beta$  几乎未改变 LCN2 过度表达的 SH-J1 细胞中 EMT 标志物的表达[36]。此外, 卵巢癌细胞系在接受 EMT 时, EGF 会抑制 LCN2 的表达[37]。在结直肠癌中, LCN2 通过抑制 snail (EMT 中另一个关键转录因子)来调控 EMT。LCN2 还可作为反式作用因子结合 NF- $\kappa$ B 的启动子区域, 抑制 NF- $\kappa$ B/snail 轴, 抑制 EMT 和转移[38]。此外, 结直肠癌中 EMT 的负反馈调控已被报道[39]。在胰腺癌中, LCN2 过度表达下调 VEGF 的产生并抑制血管新生。

## 5. LCN2 在肿瘤治疗中的应用前景

### 5.1. LCN2 作为治疗靶点的潜力

脂质运载蛋白 2 (Lipocalin-2, LCN2)作为一种分泌型糖蛋白, 在多种肿瘤中被发现高表达, 并与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移密切相关。研究显示, 抑制 LCN2 的表达或功能能够显著抑制肿瘤细胞的增殖和迁移能力, 体现出其作为治疗靶点的巨大潜力。例如, 在膀胱癌细胞中, LCN2 通过 STAT3 信号通路

被乳酸诱导表达, 促进上皮-间质转化(EMT)、细胞迁移和干性特性增强, 同时其表达水平与肿瘤进展及化疗耐药密切相关, 敲低 LCN2 能够恢复对吉西他滨的敏感性[19]。此外, 口腔鳞状细胞癌(OSCC)中 LCN2 的抑制降低了 EGFR 的磷酸化及其下游信号传导, 显著抑制了肿瘤的生长和转移[40]。在肝细胞癌(HCC)中, LCN2 通过调节巨噬细胞极化及与 SR-BI 的相互作用促进肿瘤进展, 敲低 LCN2 显著减缓肿瘤生长[41]。这些研究不仅揭示了 LCN2 在多种肿瘤中的促癌功能, 也推动了针对 LCN2 的小分子抑制剂、抗体药物的开发, 显示出良好的抗肿瘤效果。

值得注意的是, 联合传统化疗或免疫治疗, 靶向 LCN2 有望提升治疗效果并克服耐药性。例如, 干预 STAT3-LCN2 信号轴可以有效抑制肿瘤进展并增强化疗敏感性[19], 而 LCN2 的调控还涉及肿瘤细胞对放疗的耐受性, 如鼻咽癌中 LCN2 高表达与放射抗性及相关复发相关, 敲低 LCN2 增强放疗敏感性[42]。综上所述, LCN2 作为肿瘤治疗的潜在靶点, 不仅在单一治疗中展现出抑制肿瘤的能力, 还在联合治疗中有助于突破耐药瓶颈, 具有广阔的临床应用前景。

## 5.2. LCN2 在肿瘤免疫调节中的作用及其治疗意义

LCN2 在肿瘤微环境中不仅直接影响肿瘤细胞, 还通过调节免疫细胞功能参与肿瘤的免疫调节过程。研究表明, LCN2 调控肿瘤微环境中免疫细胞的活性, 影响肿瘤免疫逃逸机制。例如, 在肺癌脑转移模型中, 肿瘤细胞分泌的 LCN2 通过与星形胶质细胞上的 SLC22A17 受体结合, 激活 JAK2/STAT3 信号, 促进星形胶质细胞活化和趋化因子分泌, 进而招募巨噬细胞, 形成正反馈环路促进肿瘤进展[43]。此外, LCN2 在调控肿瘤相关炎症反应中也发挥关键作用, 影响免疫检查点抑制剂的疗效。LCN2 的表达与免疫细胞浸润密切相关, 其高表达通常伴随着免疫抑制性微环境的形成, 降低免疫治疗的响应率[44]。

针对这一点, 结合免疫治疗策略, 靶向 LCN2 有望改善肿瘤免疫治疗的响应。例如, 通过抑制 LCN2 降低肿瘤免疫抑制环境, 增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤活性, 提升免疫检查点抑制剂的疗效[23]。另外, LCN2 在调节免疫细胞代谢及功能方面的作用也提示其作为免疫调节靶点的潜力, 如在胰腺癌中, LCN2 由活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生, 促进免疫抑制性髓系抑制细胞(MDSCs)募集, 阻碍免疫治疗效果, 该过程可通过调节 LCN2 水平被逆转[45]。因此, 深入理解 LCN2 在肿瘤免疫微环境中的作用机制, 将为肿瘤免疫治疗提供新的靶点及组合治疗策略。

## 5.3. LCN2 相关生物标志物在个体化治疗中的应用

LCN2 作为多种肿瘤及其免疫微环境中的关键分子, 其表达水平具备重要的临床诊断和预后价值, 成为潜在的生物标志物。在患者分层方面, 基于 LCN2 表达的差异, 可以有效区分肿瘤的侵袭性、治疗敏感性及预后风险。例如, 膀胱癌患者中 LCN2 的高表达与肿瘤分级、预后不良及生存期缩短显著相关[19]; 鼻咽癌中 LCN2 表达水平则与放疗耐受性及复发风险相关[42]。通过 LCN2 的检测, 能够辅助制定个体化治疗方案, 选择适宜的靶向药物或免疫治疗。

此外, 动态监测 LCN2 的变化亦可用于评估治疗反应和疾病进展。研究发现, 化疗诱导的细胞衰老状态促使乳腺癌细胞中 LCN2 显著上调, 且 LCN2 水平的升高与患者预后不良相关, 提示其作为治疗反应监测指标的潜力[46]。同样, 在肝细胞癌患者中, 血清及组织中 LCN2 的动态变化可以反映肿瘤负荷及治疗效果[41]。

## 6. 结论

作为一种多功能蛋白, LCN2 在肿瘤的发生、发展、转移过程中扮演着至关重要的角色。其作用机制涉及复杂的上下游信号网络, 通过整合铁代谢、EMT、信号通路激活和肿瘤微环境重塑等多个关键过程, 形成了一个强大的促癌网络。此外, LCN2 通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞, 进一步加深了其在肿瘤进

展中的多维调控功能。现有研究在 LCN2 的具体分子机制及其在不同肿瘤类型中的作用存在一定差异。部分研究强调 LCN2 促进肿瘤进展及转移的促癌作用, 而另一些研究则揭示其在特定条件下可能具有抑制肿瘤的功能。这种差异既反映了肿瘤的异质性, 也提示我们需要更深入地探究 LCN2 在特定肿瘤类型(如肝癌、胰腺癌)中表现出双重作用的深层原因, 明确其发挥促癌或抑癌功能的具体情境和决定因素。随着研究的不断深入, LCN2 有望成为未来肿瘤精准医疗中的一个重要组成部分。

## 参考文献

- [1] Flower, D.R., North, A.C.T. and Sansom, C.E. (2000) The Lipocalin Protein Family: Structural and Sequence Overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1482**, 9-24. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00148-5](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00148-5)
- [2] Chandrasekaran, P., Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2024) Structure, Functions, and Implications of Selected Lipocalins in Human Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 4290. <https://doi.org/10.3390/ijms25084290>
- [3] Kjeldsen, L., Johnsen, A.H., Sengeløv, H. and Borregaard, N. (1993) Isolation and Primary Structure of NGAL, a Novel Protein Associated with Human Neutrophil Gelatinase. *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 10425-10432. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)82217-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)82217-7)
- [4] Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L. and Moses, M.A. (2001) The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Modulation of MMP-9 Activity by NGAL. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 37258-37265. <https://doi.org/10.1074/jbc.m106089200>
- [5] Flower, D.R. (1996) The Lipocalin Protein Family: Structure and Function. *Biochemical Journal*, **318**, 1-14. <https://doi.org/10.1042/bj3180001>
- [6] Bratt, T. (2000) Lipocalins and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1482**, 318-326. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00154-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00154-0)
- [7] Liu, Q. and Nilsen-Hamilton, M. (1995) Identification of a New Acute Phase Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 22565-22570. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.38.22565>
- [8] Mori, K., Lee, H.T., Rapoport, D., Drexler, I.R., Foster, K., Yang, J., *et al.* (2005) Endocytic Delivery of Lipocalin-Siderophore-Iron Complex Rescues the Kidney from Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 610-621. <https://doi.org/10.1172/jci23056>
- [9] Cowland, J.B. and Borregaard, N. (1997) Molecular Characterization and Pattern of Tissue Expression of the Gene for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from Humans. *Genomics*, **45**, 17-23. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4896>
- [10] Nielsen, B.S., Borregaard, N., Bundgaard, J.R., Timshel, S., Sehested, M. and Kjeldsen, L. (1996) Induction of NGAL Synthesis in Epithelial Cells of Human Colorectal Neoplasia and Inflammatory Bowel Diseases. *Gut*, **38**, 414-420. <https://doi.org/10.1136/gut.38.3.414>
- [11] Yang, J., Bielenberg, D.R., Rodig, S.J., Doiron, R., Clifton, M.C., Kung, A.L., *et al.* (2009) Lipocalin 2 Promotes Breast Cancer Progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 3913-3918. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810617106>
- [12] Hu, L., Hittelman, W., Lu, T., Ji, P., Arlinghaus, R., Shmulevich, I., *et al.* (2009) NGAL Decreases E-Cadherin-Mediated Cell-Cell Adhesion and Increases Cell Motility and Invasion through Rac1 in Colon Carcinoma Cells. *Laboratory Investigation*, **89**, 531-548. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.17>
- [13] Goetz, D.H., Holmes, M.A., Borregaard, N., Bluhm, M.E., Raymond, K.N. and Strong, R.K. (2002) The Neutrophil Lipocalin NGAL Is a Bacteriostatic Agent That Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition. *Molecular Cell*, **10**, 1033-1043. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00708-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00708-6)
- [14] Devireddy, L.R., Gazin, C., Zhu, X. and Green, M.R. (2005) A Cell-Surface Receptor for Lipocalin 24p3 Selectively Mediates Apoptosis and Iron Uptake. *Cell*, **123**, 1293-1305. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.027>
- [15] Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Yang, J., Mitsnefes, M., *et al.* (2004) Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 3073-3082. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000145013.44578.45>
- [16] Zhang, J., Wu, Y., Zhang, Y., LeRoith, D., Bernlohr, D.A. and Chen, X. (2008) The Role of Lipocalin 2 in the Regulation of Inflammation in Adipocytes and Macrophages. *Molecular Endocrinology*, **22**, 1416-1426. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0420>

- [17] Huang, B., Jia, Z., Chen, Y., Fu, C., Chen, M. and Su, Z. (2025) Oncogenic and Tumor-Suppressive Roles of Lipocalin 2 (LCN2) in Tumor Progression. *Oncology Research*, **33**, 567-575. <https://doi.org/10.32604/or.2024.051672>
- [18] Tian, T., Chen, G., Sun, K., Wang, X., Liu, Y., Wang, F., et al. (2024) Chanlinggao Alleviates Intestinal Mucosal Barrier Damage and Suppresses the Onset and Progression of Colorectal Cancer in AOM/DSS Murine Model. *International Immunopharmacology*, **143**, Article ID: 113193. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113193>
- [19] Yu, S., Li, H., Wang, C., Wang, W., Hsu, S., Hsiang, M., et al. (2025) Tumor-Derived Lactate Fuels the STAT3-LCN2 Pathway to Promote Bladder Cancer Malignancy and Chemoresistance. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 41610. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-25534-y>
- [20] Zhang, J., Xu, Q. and Sun, G. (2025) Lipocalin-2 Promotes NSCLC Progression by Activating the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 419. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06418-1>
- [21] Li, A., Zhang, K., Zhou, J., Li, M., Fan, M., Gao, H., et al. (2024) Bioinformatics and Experimental Approach Identify Lipocalin 2 as a Diagnostic and Prognostic Indicator for Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Biological Macromolecules*, **272**, Article ID: 132797. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132797>
- [22] Jin, T., Liu, M., Liu, Y., Li, Y., Xu, Z., He, H., et al. (2020) Lcn2-Derived Circular RNA (hsa\_circ\_0088732) Inhibits Cell Apoptosis and Promotes EMT in Glioma via the miR-661/RAB3D Axis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 170. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00170>
- [23] Che, R., Wang, Q., Li, M., Shen, J. and Ji, J. (2024) Quantitative Proteomics of Tissue-Infiltrating T Cells from CRC Patients Identified Lipocalin-2 Induces T-Cell Apoptosis and Promotes Tumor Cell Proliferation by Iron Efflux. *Molecular & Cellular Proteomics*, **23**, Article ID: 100691. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100691>
- [24] Tang, X. (2025) Prognostic Value, Biological Role, and Mechanisms of LCN2 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Journal of Cancer Research*, **15**, 1759-1776. <https://doi.org/10.62347/asrb7620>
- [25] Santiago-Sánchez, G.S., Pita-Grisanti, V., Quiñones-Díaz, B., Gumpfer, K., Cruz-Monserrate, Z. and Vivas-Mejía, P.E. (2020) Biological Functions and Therapeutic Potential of Lipocalin 2 in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4365. <https://doi.org/10.3390/ijms21124365>
- [26] Zhao, Y., Tang, X., Lei, T., Fu, D. and Zhang, H. (2024) Lipocalin-2 Promotes Breast Cancer Brain Metastasis by Enhancing Tumor Invasion and Modulating Brain Microenvironment. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1448089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1448089>
- [27] Zhang, J., Liu, H., Wu, Q., Liu, T., Liu, X., Cai, J., et al. (2024) Exosomal ANXA2 Facilitates Ovarian Cancer Peritoneal Metastasis by Activating Peritoneal Mesothelial Cells through Binding with TLR2. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 616. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01987-y>
- [28] Roweth, H.G., Malloy, M.W., Goreczny, G.J., Becker, I.C., Guo, Q., Mittendorf, E.A., et al. (2022) Pro-Inflammatory Megakaryocyte Gene Expression in Murine Models of Breast Cancer. *Science Advances*, **8**, eabo5224. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo5224>
- [29] Shi, D., Zhao, Y., Zhao, X., Gong, Z., Liu, W., Li, P., Zhang, Y. and Luo, B. (2025) Epstein-Barr Virus Hijacks Redox Signaling via Glutathione Peroxidase 4 to Sustain Latency and Drive Gastric Cancer Progression. *Antioxidants & Redox Signaling*, **44**, 85-102. <https://doi.org/10.1177/15230864251382885>
- [30] Yang, G., Li, F., Hu, X., Li, M., Liu, Y., Zhu, G., et al. (2025) Exploration of the Role and Mechanism of Rhizoma Paridis Total Saponins in Osteosarcoma Based on SPI1/LCN2-Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1592862. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1592862>
- [31] Saha, P., Yeoh, B.S., Xiao, X., Golonka, R.M., Kumarasamy, S. and Vijay-Kumar, M. (2019) Enterobactin, an Iron Chelating Bacterial Siderophore, Arrests Cancer Cell Proliferation. *Biochemical Pharmacology*, **168**, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.017>
- [32] Hao, P., Li, H., Wu, A., Zhang, J., Wang, C., Xian, X., et al. (2020) Lipocalin2 Promotes Cell Proliferation and Migration in Ovarian Cancer through Activation of the ERK/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Life Sciences*, **262**, Article ID: 118492. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118492>
- [33] Gumpfer, K., Dangel, A.W., Pita-Grisanti, V., Krishna, S.G., Lara, L.F., Mace, T., et al. (2020) Lipocalin-2 Expression and Function in Pancreatic Diseases. *Pancreatology*, **20**, 419-424. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.01.002>
- [34] Tong, Z., Kunnumakkara, A.B., Wang, H., Matsuo, Y., Diagaradjane, P., Harikumar, K.B., et al. (2008) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Novel Suppressor of Invasion and Angiogenesis in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **68**, 6100-6108. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0540>
- [35] Yao, F., Deng, Y., Zhao, Y., Mei, Y., Zhang, Y., Liu, X., et al. (2021) A Targetable LIFR-NF- $\kappa$ B-LCN Axis Controls Liver Tumorigenesis and Vulnerability to Ferroptosis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 7333. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27452-9>
- [36] Wang, Y.P., Yu, G.R., Lee, M.J., Lee, S.Y., Chu, I.S., Leem, S.H. and Kim, D.G. (2013) Lipocalin-2 Negatively Modulates the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma through the Epidermal Growth Factor (TGF-beta1)/Lcn2/Twist1 Pathway. *Hepatology*, **58**, 1349-1361. <https://doi.org/10.1002/hep.26467>

- [37] Lim, R., Ahmed, N., Borregaard, N., Riley, C., Wafai, R., Thompson, E.W., *et al.* (2007) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) an Early-Screening Biomarker for Ovarian Cancer: NGAL Is Associated with Epidermal Growth Factor-Induced Epithelio-Mesenchymal Transition. *International Journal of Cancer*, **120**, 2426-2434. <https://doi.org/10.1002/ijc.22352>
- [38] Feng, M., Feng, J., Chen, W., Wang, W., Wu, X., Zhang, J., *et al.* (2016) Lipocalin2 Suppresses Metastasis of Colorectal Cancer by Attenuating NF- $\kappa$ B-Dependent Activation of Snail and Epithelial Mesenchymal Transition. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0564-9>
- [39] Zhang, N., Ng, A.S., Cai, S., Li, Q., Yang, L. and Kerr, D. (2021) Novel Therapeutic Strategies: Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *The Lancet Oncology*, **22**, e358-e368. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00343-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00343-0)
- [40] Huang, Z., Rui, X., Yi, C., Chen, Y., Chen, R., Liang, Y., *et al.* (2023) Correction: Silencing LCN2 Suppresses Oral Squamous Cell Carcinoma Progression by Reducing EGFR Signal Activation and Recycling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02679-0>
- [41] Yang, L., Chang, Y., Gan, G., Deng, W. and Li, S. (2026) Tumor-Derived Exosomes Carry LCN2 to Block Nedd4-1-Mediated SR-BI Ubiquitination, Inducing M2 Macrophage Polarization and Promoting Hepatocellular Carcinoma Growth. *Functional & Integrative Genomics*, **26**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1007/s10142-025-01793-w>
- [42] Zhang, M., Wang, L., Zeng, L. and Tu, Z. (2021) LCN2 Is a Potential Biomarker for Radioresistance and Recurrence in Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 605777. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.605777>
- [43] Zhu, Y., Zhang, J., He, D., Cai, H., He, Y., Yuan, L., *et al.* (2025) Lipocalin-2 Drives Brain Metastatic Progression through Reciprocal Tumor-Microenvironment Interactions in Lung Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 417. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02514-2>
- [44] Xu, W.X., Zhang, J., Hua, Y.T., Yang, S.J., Wang, D.D. and Tang, J.H. (2020) An Integrative Pan-Cancer Analysis Revealing LCN2 as an Oncogenic Immune Protein in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 605097. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.605097>
- [45] Wu, J., Qian, P., Han, Y., Xu, C., Xia, M., Zhan, P., *et al.* (2025) GLP1 Alleviates Oleic Acid-Propelled Lipocalin-2 Generation by Tumor-Infiltrating CD8<sup>+</sup> T Cells to Reduce Polymorphonuclear MDSC Recruitment and Enhances Viral Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 282-299. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01260-3>
- [46] Morales-Valencia, J., Lau, L., Martí-Nin, T., Ozerdem, U. and David, G. (2022) Therapy-Induced Senescence Promotes Breast Cancer Cells Plasticity by Inducing Lipocalin-2 Expression. *Oncogene*, **41**, 4361-4370. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02433-4>