

S100A8/A9 蛋白与炎症相关疾病的研究进展

黄宇珊

(惠州市中心人民医院高压氧科 广东 惠州 516001)

【摘要】S100A8 和 S100A9 蛋白是重要的炎症反应蛋白,在炎症过程中刺激白细胞(WBC)的募集,同时对细胞因子(CK)的分泌施以诱导,起到调节炎症反应的关键作用,对于诸多疾病可作为候选生物标志物,并且在治疗炎症相关疾病方面,可将其当做评估指标与作用靶点。

【关键词】综述; S100A8/A9 蛋白; 炎症; 研究进展

【中图分类号】R364.5

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2022) 32-0046-04

Update of S100A8/A9 protein and inflammation-related diseases

HUANG Yushan

Department of Hyperbaric Oxygen, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China

【Abstract】S100A8 and S100A9 proteins are important inflammatory response proteins, which stimulate the recruitment of leukocytes and induce the secretion of cytokines during inflammation, and play a key role in regulating inflammatory responses. They can be used as candidate biomarkers for various diseases, and can also be used as predictive markers and therapeutic targets for the response of inflammation-related diseases.

【Key words】Review; S100A8/A9 protein; Inflammation; Research progress

S100A8 与 S100A9 (也称为 MRP8 和 MRP14) 是关键的炎症反应蛋白,为 S100 家族两种 Ca^{2+} 结合蛋白,常以异二聚体存在,同二聚体自身缺乏良好稳定性故存在量极低^[1]。其二聚体蛋白,又称钙卫蛋白。钙卫蛋白作为 Ca^{2+} 传感器在中性粒细胞(neutrophil, NEU)和单核细胞(monocyte, M)中进行细胞骨架重排与花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢。炎症反应时自动释放,刺激白细胞(white blood cell, WBC)募集,诱导 CK 细胞分泌,调节炎症活动^[2]。故将钙卫蛋白做候选诊断生物标志物,预测炎症相关疾病。研究发现通过小分子抑制剂或抗体对钙卫蛋白活性施以阻断,能够使小鼠模型的病理表现得到改善,所以可将钙卫蛋白做作用靶点。本文就钙卫蛋白在炎症相关疾病中的研究进展作一综述。

1. S100A8 和 S100A9 概述

炎症是人类机体的一种基础防御机制。各种免疫细胞和分子在炎症过程中形成一个巨大的调节网络,清除内源性和外源性致病物质,保护机体。然而,过度的炎症反应和长期的炎症状态,可能进一步伤及组织。

S100A8 和 S100A9 属于 S100 蛋白家族,在炎症发展中起关键作用。S100A8 和 S100A9 于 1965 年首次作为神经蛋白质从牛脑中提取出来。S100 蛋白家族相对分子量约 10 000 Da,在 100% 饱和硫酸铵中具有溶解性。人 S100A8 和 S100A9 分别由 93 和 113 个氨基酸残基组成, S100A9 具有 110 个氨基酸的截短同种型。二者由 NEU 和 M 释放,于体内、外产生稳定的异二聚体(或同二聚体),携有带电荷氨基酸残基结构的螺旋-环-螺旋基序,高

度亲和 Ca^{2+} 与 Zn^{2+} 等二价离子^[3],参与许多细胞内过程,包括增殖、分化和钙稳态。若释放到细胞外,经由 Toll 样受体 4 (toll-like Receptor 4, TLR4) 以及晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor, RAGE)发挥损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)作用,激活 NEU 识别表面受体,从而消除病原体^[2]。针对其对炎症反应的影响,在诊断与治疗炎症方面,可将其当做生物标志物与作用靶点,分析临床应用潜力。

2. 表达和分布

钙卫蛋白大多数来源于机体的免疫细胞,如 NEU 和巨噬细胞(mø),也可在神经元和小胶质细胞。生理条件下,其位于胞浆,储存在 NEU 与髓源树突细胞中, M 内少量储存^[2],约占 NEU 胞内蛋白质 45%^[4],在创伤、感染、发热、应激和许多其他炎症发生时强烈上调。

3. 钙卫蛋白在疾病中意义

3.1 感染性炎症

感染引发的炎症刺激钙卫蛋白产生。感染细菌后, NEU、M 及 mø 过表达且生成钙卫蛋白,经诱导 CK、活性氧以及一氧化氮途径,调节炎症。钙卫蛋白与 Zn^{2+} 的结合能力也具有潜在的抗菌性。

钙卫蛋白在患者发生病毒、细菌等微生物感染时升高。在艾滋病病毒感染患者中,其血清水平上调,与疾病发展、低 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞计数相关^[5]。肺炎克雷伯菌感染致脓毒症早期也有 S100A9 表达显著上调。败血症性休克中,

S100A9 表达持续增加,直到患者死亡^[6]。钙卫蛋白特异性抑制剂帕喹莫德可以显著降低病毒性肺炎小鼠病毒载量。在死于病毒感染的小鼠模型内,帕喹莫德治疗存活率几乎 100%,提示其于肺炎发病机制中关键作用^[7-8]。此外,其对机体有防御作用。高含量钙卫蛋白是人母乳抗微生物活性重要介质,抑制 B 组链球菌生长^[9]。小鼠缺乏钙卫蛋白促进金葡菌肺炎进展^[10]。其他种类细胞也能在感染时产生 S100。化脓性汗腺炎,角质形成细胞(keratinocyte, KC)为 S100 蛋白主要来源^[11]。钙卫蛋白经触发 TLR4 (或 RAGE) 诸多炎症途径保护机体免受病原感染^[12]。

感染时钙卫蛋白表达及分泌受负反馈调节^[13],其过表达放大炎症反应,加速 NEU、m ϕ 生成 CK,加重疾病。革兰氏阴性菌(gram-negative bacteria, GNB)感染所致的内毒素(endotoxin, EU)休克中, S100A8 作为 TLR4 配体被显著诱导。其过表达激活 RAGE 信号导致炎症及感染性休克^[14]。但慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者未见 S100A9 蛋白增加。S100A9 下调可能提示免疫力偏低,而重度 COPD 患者 S100A9 高表达,表面免疫活动失控。因此,合适 S100 蛋白含量促进机体防御与免疫稳态^[15]。

3.2. 代谢性疾病

代谢性疾病如痛风、糖尿病和肥胖症也检测到 S100A8/A9 水平升高。肥胖是一种代谢性炎症,肥胖患者体内脂肪增多,源自脂肪的 S100A8/A9 对 TLR4-MyD88 级联反应施以刺激,上调 m ϕ 内 IL-1 β mRNA 表达^[16]。S100A8/A9 于痛风患者的血清、痛风石及滑膜上调。痛风时, NEU 迁移至痛风关节,同时产生 S100A8/A9,从而加速痛风关节炎^[17]。糖尿病也是代谢性疾病,糖尿病视网膜膜血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)、WBC、成纤维细胞(fibroblasts, FIB)及玻璃体内也观察到其蛋白表达提升^[18]。S100A8/A9 可能在阿尔茨海默病(AD)中起免疫调节作用。 β 淀粉样蛋白(β Amyloid, β -AP)生成过量和/或清除减少是 AD 的特征。S100A9 在神经胶质细胞中高表达,促进淀粉样变和 β -AP 聚集。S100A8 和 β -AP 存在正反馈,通过干扰淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)代谢来促进 β -AP 表达,而 β -AP 促进 S100A8 生成。同时,淀粉样斑块周围的 CD11c+ 细胞中 S100A8/A9 表达下调,表明其不同细胞表达紊乱是淀粉样斑块形成关键。除在代谢性炎症的侵袭性,某些情况下, S100A8/A9 起防御作用。糖尿病足溃疡伤口渗出物中 S100 蛋白抵抗细菌感染。S100A9 影响与帕金森病有关的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -syn)的聚集和淀粉样原纤

维结构^[19],而 α -syn 累积与帕金森病的发作有关。

3.3. 免疫性疾病

炎症会导致免疫失调和免疫过度,从而导致自身免疫疾病和过敏反应。故在多种免疫障碍疾病中可见 S100A8/A9 升高,通过多种途径导致免疫相关疾病。S100A8/A9 含量和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)滑膜液内白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-7 有关,其通过 RA 滑膜(ST)浸润的 CD68⁺ m ϕ 释放,表达量和类风湿因子、红细胞(red blood cell, RBC)沉降率、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)有关,可评估 RA 炎症^[20]。S100A8/A9 在活动期系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)升高,以 dsDNA 抗体阳性及狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者尤甚,可用其监测疾病活动^[21]。食物过敏时,粪便 S100A8/A9 以及空肠与肝脏内所含 IL-6、TLR4、IL-1 β 与 NF- κ B 增多,推测 S100A8/A9 对于 Th1/Th2 平衡具调节作用,并放大过敏级联反应^[22]。AA 为哮喘关键介质, S100A8/A9 在人 NEU 中与 AA 结合,并在哮喘过表达,揭示其可能是哮喘发病机制的潜在调节因子^[23]。

3.4 退行性疾病

退行性变是慢性进行性炎症,与多种病理生理因素有关,包括年龄。与炎症相关退行性变中, NEU、m ϕ 等免疫细胞是 S100A8/A9 主要来源,蛋白水平升高。S100A8/A9 水平变化是哺乳动物组织衰老特征,涉及一系列细胞类型,包括中枢神经系统,表明其与年龄相关炎症有关^[24]。骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者膝关节损伤后早期关节 ST 中 S100A8/A9 升高,与损伤后时间呈负相关^[25]。严重退变的人髓核组织中也显著升高。在退行性变的髓核细胞中, S100A8/A9 增加 MMP-3/13、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-6 表达,抑制聚集蛋白聚糖以及下调 I 型胶原的表达^[26]。因此, S100A8/A9 表达失衡可能是炎症相关退变的最重要机制之一。

4. S100A8/A9 作为生物标志物

S100A8/A9 可作为许多炎症性疾病的生物标志物,如溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[27]、结核^[28]、RA^[29]、LN^[30]、糖尿病肾病^[31]、肾小球肾炎^[32]、哮喘^[23]、银屑病^[33]、系统性硬化症^[34]等。有研究发现鼠血清 S100A8/A9 水平与 UC 病情严重程度相关,是 UC 的有效生物标志物^[27]。在幼年性关节炎患者发现其水平增高,与 C 反应蛋白及红细胞沉降率相关,可做诊断生物标志物^[35]。活动性急性葡萄膜炎血浆中也显著升高,可用于测量眼内炎症的生物标记物^[36]。角质层中的 S100A8/A9

蛋白含量可被作为银屑病活动的客观、非侵入性生物标志物^[37]。S100A8/A9 表达水平因疾病部位而异,因此作为生物标志物的应用时需选择合适部位的标本。与含CRP 在内的普通炎症指标比较, S100A8/A9 对炎症反应与治疗反应更敏感,尤其是对类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮和其他一些炎症性疾病^[38]。在临床诊断方面, S100A8/A9 的应用能够开辟出新的路径。S100A8/A9 在临床领域体现出的生物标志物价值将是今后研究的热点。

5. 结语

S100A8/A9 作为炎症反应预警信号在各类炎症显著上调,被认为是炎症性疾病有用生物标志物,其在NEU 胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成时释放^[39], NETs 抑制剂可预防其引发的炎症。尽管大量证据表明 S100A8/A9 在炎症性病变发生时的重要性,但防御机制仍未清楚。其异二聚体纯化与观察困难,仍需更多实验分析其于炎症外疾病的作用。

【参考文献】

- [1] 陈舒雅, 张震宇, 李金凤. 钙卫蛋白在妊娠病理生理中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(8): 11-14.
- [2] LEY K, HOFFMAN H M, KUBES P, et al. Neutrophils: New insights and open questions[J/OL]. Sci Immunol, 2018, 3(30): eaat4579. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat4579>.
- [3] 李俊霖, 贾亚泉, 张振强, 等. 钙结合蛋白 S100A9 与神经退行性疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(9): 1135-1137, 1143.
- [4] 王娟, 张瑜. 血清 S100A4、S100A9、P-selectin 在心衰患者中的表达及与预后相关性[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(10): 1379-1381, 1385.
- [5] REAL F, ZHU A, HUANG B, et al. S100A8-mediated metabolic adaptation controls HIV-1 persistence in macrophages in vivo [J/OL]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5956. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33401-x>.
- [6] MELLETT L, KHADER S A. S100A8/A9 in COVID-19 pathogenesis: impact on clinical outcomes [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022(63): 90-97.
- [7] 刘思含, 耿德勤, 吴明凤, 等. 拉喹莫德对中枢神经系统脱髓鞘小鼠胼胝体区少突胶质细胞的保护作用[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(6): 455-459.
- [8] SHRIVASTAVA S, CHELLUBOINA S, JUDGE P, et al. Elevated levels of neutrophil activated proteins, alpha-defensins (DEFA1), calprotectin (S100A8/A9) and myeloperoxidase (MPO) are associated with disease severity in COVID-19 patients [J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2021(11): 751232. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.751232>.
- [9] PIRR S, RICHTER M, FEHLHABER B, et al. High amounts of S100-alarmins confer antimicrobial activity on human breast milk targeting pathogens relevant in neonatal sepsis [J/OL]. Front Immunol, 2017(8): 1822. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01822>.
- [10] 高榕悦, 韩玉珍, 李文雄, 等. 钙卫蛋白与脓毒症关系研究进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42(1): 87-91.
- [11] LIMA A L, KARL I, GINER T, et al. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa [J]. Br J Dermatol, 2016, 174(3): 514-521.
- [12] OMETTO F, FRISO L, ASTORRI D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(8): 859-873.
- [13] SU W G, WANG P L, DONG Q Q, et al. S100A8 accelerates wound healing by promoting adipose stem cell proliferation and suppressing inflammation [J]. Regen Ther, 2022(21): 166-174.
- [14] SUN F, ZHANG H W, HUANG T W, et al. S100A9 blockade improves the functional recovery after spinal cord injury via mediating neutrophil infiltration [J/OL]. Exp Ther Med, 2022, 23(4): 291. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11220>.
- [15] BURGOYNE R A, FISHER A J, BORTHWICK L A. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response [J/OL]. Cells, 2021, 10(10): 2763. <https://doi.org/10.3390/cells10102763>.
- [16] ELISIA I, LAM V, CHO B, et al. Exploratory examination of inflammation state, immune response and blood cell composition in a human obese cohort to identify potential markers predicting cancer risk [J/OL]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228633>.
- [17] QIAO C Y, LI Y, SHANG Y, et al. Management of Gout-associated MSU crystals-induced NLRP3 inflammasome activation by procyanidin B2: targeting IL-1 β and Cathepsin B in macrophages [J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(6): 1481-1493.
- [18] MASON R H, MINAKER S A, LAHAIE LUNA G, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Eye (Lond), 2022[online ahead of print]. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02127-x>.

- [19] TOLEIKIS Z, BOBROVS R, JANONIENE A, et al. Interactions between S100A9 and alpha-synuclein: insight from NMR spectroscopy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(12): 6781. <https://doi.org/10.3390/ijms23126781>.
- [20] 项羽羚, 谭立明. 钙卫蛋白在类风湿关节炎诊断中的应用及其潜在临床价值 [J]. *实验与检验医学*, 2022,40(1): 13-17.
- [21] RICHTER P, CARDONEANU A, REZUS C, et al. Non-traditional pro-inflammatory and pro-atherosclerotic risk factors related to systemic lupus erythematosus [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(20): 12604. <https://doi.org/10.3390/ijms232012604>.
- [22] WATANABE H, SON M. The immune tolerance role of the HMGB1-RAGE axis [J/OL]. *Cells*, 2021,10(3): 564. <https://doi.org/10.3390/cells10030564>.
- [23] 王涛, 汪俊. 间充质干细胞治疗哮喘的作用机制 [J]. *中国医学科学院学报*, 2022,44(5): 845-856.
- [24] BONORA B M, PALANO M T, TESTA G, et al. Hematopoietic progenitor cell liabilities and alarmins S100A8/A9-related inflammaging associate with frailty and predict poor cardiovascular outcomes in older adults [J/OL]. *Aging Cell*, 2022,21(3): e13545. <https://doi.org/10.1111/ace1.13545>.
- [25] AULIN C, LARSSON S, VOGL T, et al. The alarmins high mobility group box protein 1 and S100A8/A9 display different inflammatory profiles after acute knee injury [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022,30(9): 1198-1209.
- [26] ZHENG J, et al. Alarmins S100A8/A9 promote intervertebral disc degeneration and inflammation-related pain in a rat model through toll-like receptor-4 and activation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2022,30(7): 998-1011.
- [27] OKADA K, ITOH H, IKEMOTO M. Circulating S100A8/A9 is potentially a biomarker that could reflect the severity of experimental colitis in rats [J/OL]. *Heliyon*, 2020,6(2): e03470. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e0347>.
- [28] SCOTT N R, SWANSON R V, AL-HAMMADI N, et al. S100A8/A9 regulates CD11b expression and neutrophil recruitment during chronic tuberculosis [J]. *Clin Invest*, 2020,130(6): 3098-3112.
- [29] 陶李, 杜明, 王昱斌, 等. 钙卫蛋白作为类风湿性关节炎诊断标志物的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019,35(16): 2011-2015.
- [30] 张力奋. 狼疮性肾炎患者血清 S100A8/A9 水平变化及临床意义 [D]. 南充: 川北医学院, 2016.
- [31] 李艳菊. 2型糖尿病肾病患者血清钙卫蛋白 (S100A8/A9) 水平的相关性研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [32] HATA Y, KUWABARA T, MORI K, et al. Ablation of myeloid cell MRP8 ameliorates nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis by affecting macrophage characterization through intraglomerular crosstalk [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1): 3056.
- [33] GRANTHAM H J, HUSSAIN A B, REYNOLDS N J. Serum S100A8/A9 may act as biomarker of atherosclerosis severity in psoriasis [J]. *Invest Dermatol*, 2022,142(11): 2848-2850.
- [34] LI L Y, ZUO X X, XIAO Y Z, et al. Neutrophil-derived exosome from systemic sclerosis inhibits the proliferation and migration of endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020,526(2): 334-340.
- [35] LA C, LÊ P Q, FERSTER A, et al. Serum calprotectin (S100A8/A9): a promising biomarker in diagnosis and follow-up in different subgroups of juvenile idiopathic arthritis [J/OL]. *RMD Open*, 2021,7(2): e001646. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001646>.
- [36] WANG Y Q, DAI X D, RAN Y, et al. Circulating S100A8/A9 levels reflect intraocular inflammation in uveitis patients [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020,28(1): 133-141.
- [37] MATSUNAGA Y, HASHIMOTO Y, ISHIKO A. Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psoriasis patients [J]. *Dermatol*, 2021,48(10): 1518-1525.
- [38] JARLBORG M, COURVOISIER D S, LAMACCHIA C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis [J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2020,22(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02190-3>.
- [39] SPRENKELER E G G, ZANDSTRA J, VAN KLEEF N D, et al. S100A8/A9 is a marker for the release of neutrophil extracellular traps and induces neutrophil activation [J/OL]. *Cells*, 2022,11(2): 236. <https://doi.org/10.3390/cells11020236>.

基金项目: 惠州市科技研发计划项目 (2021WC0106452)。