

S100A12在脓毒症中的多组学证据及临床转化挑战

吕亚男¹, 石继魁^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘要

S100钙结合蛋白A12 (S100A12)在多项脓毒症全血转录组、单细胞测序及机器学习研究中反复被识别为差异信号或重要特征, 部分循环蛋白研究亦提示其与脓毒症识别、短期预后及器官损伤相关。然而, 全血转录信号受表达细胞比例和单细胞转录水平影响, 循环蛋白浓度还可能受到蛋白释放与清除、肾功能、血液净化、样本类型及检测平台差异等因素影响, 因此不能仅凭转录水平升高判断其循环蛋白检测具有稳定的临床价值。本文围绕S100A12的生物学基础、转录组证据、循环蛋白检测及与脓毒症的临床关联进行综述, 并分析其临床转化面临的主要问题。总体而言, S100A12可作为脓毒症相关髓系炎症的候选标志物, 但其疾病及器官特异性、转录-蛋白对应关系以及相较常规指标的增量价值仍需进一步验证, 现阶段尚不宜作为独立的临床决策指标。

关键词

S100钙结合蛋白A12, 脓毒症, 转录组学, 循环蛋白, 生物标志物, 临床转化

Multi-Omics Evidence for S100A12 in Sepsis and Challenges in Clinical Translation

Yanan Lv¹, Jikui Shi^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: July 28, 2026; accepted: August 22, 2026; published: September 1, 2026

*通讯作者。

文章引用: 吕亚男, 石继魁. S100A12 在脓毒症中的多组学证据及临床转化挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 165-173.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693033

Abstract

S100 calcium-binding protein A12 (S100A12) has repeatedly been identified as a differential signal or important feature in multiple whole-blood transcriptomic, single-cell sequencing, and machine-learning studies of sepsis, and several circulating-protein studies have also suggested associations with sepsis recognition, short-term prognosis, and organ injury. However, whole-blood transcriptomic signals are affected by the proportions of S100A12-expressing cells and cell-specific transcriptional activity, whereas circulating protein concentrations may additionally be influenced by protein release and clearance, renal function, blood purification, sample type, and analytical platform. Therefore, increased transcript abundance alone cannot establish that measurement of the circulating protein provides consistent clinical value. This review summarizes the biological basis of S100A12, transcriptomic evidence, evidence from circulating-protein studies, and clinical associations in sepsis, and analyzes major barriers to clinical translation. Overall, S100A12 may serve as a candidate marker of sepsis-related myeloid inflammation, but its disease specificity, organ specificity, correspondence between transcript and protein levels, and incremental value over conventional indicators require further validation. At present, S100A12 should not be used as an independent clinical decision-making tool.

Keywords

S100 Calcium-Binding Protein A12, Sepsis, Transcriptomics, Circulating Protein, Biomarker, Clinical Translation

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

脓毒症是感染引起宿主反应失调并导致危及生命的器官功能障碍[1]。近年来,宿主 RNA 表达特征在成人脓毒症识别中的潜在价值受到关注,但现有研究在对照人群、样本类型及转录特征构成等方面存在明显异质性[2]。S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)是 S100 蛋白家族成员,主要表达于中性粒细胞,单核细胞中亦有较低水平表达,并参与先天免疫相关炎症反应[3]。既往研究观察到脓毒性休克恢复过程中 S100A12 转录水平下降[4],另有早期脓毒症外周血转录组分析将其筛选为候选基因[5]。然而,全血转录信号升高不能直接等同于循环蛋白水平升高,也不足以证明其具有稳定的临床应用价值。本文围绕 S100A12 的生物学基础、转录组证据、转录信号与循环蛋白水平的关系、循环蛋白的临床证据以及检测异质性和临床转化限制,梳理现有研究并评价其证据基础与临床应用前景。

2. S100A12 的生物学基础与研究模型局限

2.1. 细胞来源与释放

S100A12 属于 S100 钙结合蛋白家族,又称 EN-RAGE,是一种含 EF-hand 结构域的低分子量钙结合蛋白[6]。S100A12 主要表达于中性粒细胞,单核细胞亦可表达,且不同亚群间的表达水平存在差异[6][7]。特定炎症相关刺激可诱导中性粒细胞经非经典途径释放 S100A12,细胞外 S100A12 可参与先天免疫相关炎症反应[6][8]。

2.2. RAGE 和 TLR4 介导的细胞外炎症作用

S100A12 可与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合并激活相关炎症信号通路[9]。Foell 等进一步发现, S100A12 可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活人单核细胞; 在其体外实验中, 阻断 TLR4 可消除相关炎症信号, 而阻断 RAGE 在该实验条件下未产生显著影响[10]。

2.3. 啮齿类动物模型的物种局限

小鼠和大鼠缺乏人 S100A12 的内源性直系同源基因[11] [12], 涉及 S100A12 的啮齿类机制研究通常需采用外源性人 S100A12 干预或人 S100A12 转基因模型[13]。因此, 普通野生型啮齿类动物中涉及内源性 S100A12 表达或功能的结果, 不宜直接用于解释人类脓毒症中的 S100A12 作用机制。

3. S100A12 在脓毒症中的转录组证据

3.1. 全血转录组与微阵列研究

Payen 等对 17 例脓毒性休克患者进行连续检测, 发现随着病情恢复, 全血 S100A12 转录水平逐渐下降, 但该研究仅检测了血浆 S100A8 蛋白, 未同步检测循环 S100A12 蛋白[4]。于帆等在早期脓毒症患者外周血转录组中亦筛选出 S100A12 [5]。上述研究提示, S100A12 转录信号可在不同脓毒症研究中被识别, 并可能随病程发生动态变化。

3.2. 多数据集整合、机器学习及证据独立性

Yang 等构建了由 LRRN3、IL2RB、FCER1A、TLR5 和 S100A12 组成的五基因特征[14]; Zhang 合并 GSE54514 和 GSE69528 后, 将 S100A12、MMP9 和 PRTN3 筛选为脓毒症候选基因[15]。此后, 多项成人及儿童脓毒症机器学习研究亦将 S100A12 列为重要变量[16]-[19]。

S100A12 在不同分析流程中反复出现, 提示其具有一定的分析重复性。然而, GSE95233、GSE57065、GSE65682 和 GSE69528 等公共数据集被多次使用, 同一数据集经不同算法重复分析不能视为新增的独立临床证据。尽管部分研究进行了外部数据集验证, 个别研究还进行了临床样本实验验证, 但连续临床入组和独立前瞻性验证仍较少[14]-[19]。大型脓毒症转录组研究进一步显示, 部分脓毒症转录亚型呈现明显的未成熟中性粒细胞特征; 结合 S100A12 的主要细胞来源, 全血 S100A12 转录信号可能受到细胞组成变化的影响[6] [20]。因此, 现有机器学习研究主要支持 S100A12 作为候选转录信号, 其证据独立性和可推广性仍需进一步验证。

3.3. 单细胞测序与多组学研究

Ma 等在不同细菌性血流感染患者中观察到单核细胞亚群异质性, 并在临床队列中检测了血浆 S100A12 浓度[21]。但该研究的单细胞测序部分仅纳入 4 例感染患者, 相关细胞亚群特征仍需在更大样本中验证。Ye 等整合单细胞转录组、细胞转录组与表位测序索引(cellular indexing of transcriptomes and epitopes by sequencing, CITE-seq)、整体 RNA 测序及血浆蛋白组资料, 发现成人与儿童脓毒症患者存在年龄和感染部位相关的免疫差异, 而 EN-RAGE (即 S100A12) 是多个患者亚组共同升高的血浆蛋白信号[22]。

上述研究从单细胞和多组学层面补充了 S100A12 相关证据, 但针对 S100A12, 仍缺乏个体水平转录信号与循环蛋白水平的直接对应分析[21] [22]。

4. S100A12 转录信号与循环蛋白水平的关系及影响因素

4.1. 全血转录信号与循环蛋白浓度的差异

全血 S100A12 mRNA 水平反映样本整体转录信号, 而循环蛋白浓度还受到蛋白合成、细胞外释放、组织分布和清除等过程影响。因此, 即使二者在不同研究中呈现一致的变化方向, 也不能据此确认同一患者内存在稳定的转录-蛋白对应关系。

全血 S100A12 转录信号同时受到表达细胞比例和单细胞转录水平的影响, 前述转录组研究多数未同步报告或整合与转录组样本相匹配的外周血细胞分类计数及单细胞组成信息[4][5][14]-[19], 因而难以区分信号升高主要源于表达细胞比例增加, 还是单细胞转录水平升高。

更为关键的是, 目前该领域仍极度缺乏在大样本脓毒症队列中, 对同一患者于多个时间点同步开展 S100A12 转录本与循环蛋白纵向定量的研究。因此, 转录信号升高能否稳定转化为循环蛋白升高、二者动态变化是否一致, 以及其差异在多大程度上由外周血细胞组成、蛋白释放或清除过程驱动, 仍是亟待解决的关键科学问题。

4.2. 局部释放与循环转化

S100A12 主要定位于中性粒细胞胞质, 特定炎症相关刺激可诱导其经非经典途径释放至细胞外[6][8]。因此, 循环 S100A12 水平除受转录和蛋白合成影响外, 还可能与髓系细胞的活化状态有关。

既往急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)研究在肺组织、肺泡巨噬细胞及外周血白细胞中观察到 S100A12 表达升高, 并在肺泡灌洗液和血浆中检测到其浓度升高[23]-[25]; 腹膜炎患者腹腔积液中的 S100A12 浓度亦明显高于同期血浆[26]。上述结果提示, S100A12 可在局部感染或组织炎症环境中释放和富集。然而, 局部 S100A12 水平与循环浓度之间的关系还会受到组织屏障、局部液体体积、蛋白降解及血液稀释等因素影响。因此, 不同组织或体液中的 S100A12 检测结果不宜直接比较, 局部水平也不能直接用于推定循环水平或血液检测临界值。

4.3. 肾功能及血液净化对循环浓度的潜在影响

Takahashi 等观察到, 20 例术后脓毒性休克患者接受多黏菌素 B 固定化纤维柱血液灌流后, 血清 S100A12 水平下降[27]。但该研究仅为单组治疗前后比较, 缺少同期对照, 尚无法确定 S100A12 下降是否源于直接清除、炎症状态改善、血液稀释或病程自然变化。

维持性血液透析患者血浆 S100A12 水平高于健康对照, 并与死亡风险相关[28]。该结果提示终末期肾病、炎症状态及透析相关因素可能与循环 S100A12 水平有关, 但目前尚无直接证据证明肾脏是其主要清除器官, 也不能据此确定其具体清除途径。

总体而言, 循环 S100A12 浓度可能受到外周血细胞组成、转录与蛋白合成、细胞外释放、局部与循环间分布、蛋白清除、血液稀释、肾功能状态及血液净化等因素的共同影响, 现有研究尚未建立稳定的个体水平转录-蛋白对应关系。

5. 循环 S100A12 在脓毒症中的临床证据

5.1. 脓毒症识别及感染鉴别

Bartáková 等发现, 细菌性脓症患者血清 S100A12 水平高于急性病毒感染患者和健康对照, 但钙卫蛋白的诊断表现更佳[29], 提示 S100A12 可能具有一定的细菌性脓毒症识别价值, 但并非该研究中表现最佳的指标。Ma 等观察到不同细菌性血流感染患者的血浆 S100A12 浓度存在差异[21]。Tosson 等在 118 例新生儿中发现, S100A12 区分新生儿感染组与对照组具有较高的敏感度和特异度[30], 但受研究年龄、人群构

成及疾病谱限制, 该结果外推至成人脓毒症患者时需谨慎。社区获得性肺炎患者中, 高 S100A12 组病情更重且 30 d 死亡率更高[31], 提示 S100A12 升高也可见于其他严重感染, 其对脓毒症的疾病特异性可能有限。

5.2. 病情严重程度与短期预后

Achouiti 等发现, 严重脓毒症患者血清 S100A12 水平高于健康对照, 但其与急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 及序贯器官衰竭评估 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) 评分均无显著相关性, 且不同感染部位患者之间的水平存在差异[26]。该研究未显示循环 S100A12 与常用病情严重程度评分之间存在稳定关联。

Dubois 等在 49 例脓毒性休克患者中发现, ICU 入院 24 h 内采集的血浆样本中, 28 d 非存活者的 S100A12 水平高于存活者[32]。Wu 等亦观察到, 第 7 天非存活者的血浆 S100A12 水平高于存活者, 但其第 7 天可获得检测数据的非存活者仅 5 例[33]。现有研究初步显示循环 S100A12 水平与脓毒症患者短期死亡结局可能相关, 但证据主要来自小样本、单中心研究, 且研究人群和采样时间不一致, 其独立预后价值仍需进一步验证。

5.3. 与脓毒症相关器官损伤的关联

现有研究还评价了 S100A12 与脓毒症相关肺、心及肾损伤的关系。Kikkawa 等比较下消化道穿孔术后发生急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的 9 例患者与未发生 ALI 的 8 例患者, 发现 ALI 组术毕血清 S100A12 水平较高[34]。但该研究样本量较小, 且可能受到手术、感染源及围手术期治疗等因素影响, 相关结果仍需在更大规模队列中验证。

Wu 等回顾性纳入 217 例脓毒症患者, 评价了血清样本中 S100A12 mRNA 相对表达量及蛋白浓度与脓毒症相关心肌功能障碍的关系[35]。该研究发现 S100A12 与心肌功能障碍存在关联, 但尚缺乏独立临床队列的重复验证。

Liu 等在 202 例成人脓毒症患者中发现, 入 ICU 24 h 内血浆 S100A12 水平每升高 1 ng/mL, 7 d 内脓毒症相关急性肾损伤 (sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI) 发生的调整后比值比为 1.17 (95% CI: 1.11~1.24), 受试者工作特征曲线下面积为 0.839 (95% CI: 0.783~0.895) [36]。该研究提供了早期循环 S100A12 与 SA-AKI 发生相关的前瞻性证据, 其结果仍需通过多中心研究和外部验证进一步确认。

总体而言, 现有研究显示循环 S100A12 水平与脓毒症相关肺、心及肾损伤存在一定关联, 但尚不能确定这种关联是否独立于全身炎症反应和总体病情严重程度, 也缺乏支持其器官特异性的充分证据。

5.4. 与常规指标的比较及增量价值

Ma 等报告, S100A12 与降钙素原 (procalcitonin, PCT) 联合指标对革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌血流感染具有一定鉴别效能, 但联合指标与 PCT 单项比较的 DeLong 检验差异无统计学意义 ($P = 0.788$) [21]。该结果未显示加入 S100A12 后获得明确的增量判别价值。

现有研究多报告 S100A12 与 PCT、C 反应蛋白、血乳酸或 SOFA 评分的相关性、组间差异或单项判别性能, 直接比较联合指标与常规指标单项判别性能的研究仍很少[21] [26] [29] [32] [35] [36]。现有相关研究多为单中心探索性分析, 且缺乏独立外部验证。因此, 现有证据尚不足以支持将 S100A12 作为独立指标用于脓毒症诊断、病情分层、器官损伤判断或预后决策。

6. S100A12 检测异质性及临床转化限制

6.1. 样本类型、采样时间与治疗影响

既往研究采用血清或血浆检测循环 S100A12 [21] [26] [29] [32] [36], 也有研究检测肺泡灌洗液或腹腔

液等局部体液[23][26]。样本类型、处理流程及采样时间的差异可能影响检测结果, 因此不同研究报告的绝对浓度不宜直接比较。局部体液检测还受到采集方式及稀释程度影响, 其结果不能直接替代血清或血浆检测。此外, 围手术期状态和血液净化等治疗背景也可能影响循环 S100A12 水平[27][34]。

6.2. 检测平台与分析性能

Dubois 等报告了自建酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)的检测限和变异系数[32], SA-AKI 研究亦报告了试剂盒、样本稀释以及板内和板间变异情况[36]。但不同研究对样本处理、检测范围、批间差异及样本稳定性等信息的报告并不一致。

生物标志物分析方法应根据预期用途确定验证要求, 并评价准确度、精密度、灵敏度、特异性、平行性、检测范围及稳定性等关键性能[37]。不同 ELISA 平台在抗体、校准体系及检测范围等方面存在差异, 可能导致 S100A12 绝对浓度不一致。在检测方法尚未标准化的情况下, 不同平台获得的浓度和临界值不宜直接换算或迁移。

6.3. 患者异质性与临床验证

既往研究人群在年龄、感染部位、病原体类型、肾功能及血液净化状态等方面存在差异[21][26]-[28][30]。以健康人作为唯一对照虽可显示组间差异, 但难以反映脓毒症与其他感染性疾病或非感染性炎症之间的实际鉴别场景。

目前不同研究在不同临床场景下报告的探索性临界值差异较大[21][30][36], 且多数缺乏独立外部验证。S100A12 的临床价值不能仅依据受试者工作特征曲线下面积评价, 还需考察其敏感度、特异度、稳定性及临床适用性。若将 S100A12 纳入多变量预测模型, 还应报告模型的区分度和校准度, 并进行内部及外部验证[38]; 其临床净获益可进一步通过决策曲线分析评价[39]。

总体而言, 样本采集和检测方法尚未统一、研究人群异质性较大以及外部验证不足, 是当前 S100A12 临床转化的主要限制, 现阶段尚不宜提出通用检测临界值。

7. 局限性与展望

本文为叙述性综述, 未按照系统评价方法进行全面检索、偏倚风险评价和定量合并, 文献筛选与证据解释可能存在一定主观性。现有研究多为小样本、单中心研究或公共数据集的二次分析, 部分数据集被不同研究重复使用, 证据独立性有限。此外, 不同研究在研究对象、样本类型、采样时间、检测平台及结局定义等方面存在较大差异, 限制了研究结果的直接比较和推广。

目前, S100A12 转录信号与循环蛋白水平之间的对应关系仍不明确。未来应开展多中心、连续入组的前瞻性研究, 在同一患者的多个预设时间点同步检测全血 S100A12 转录水平、外周血细胞组成和循环蛋白浓度, 必要时结合流式细胞术或单细胞测序, 以区分全血转录信号升高是由表达细胞比例变化还是单细胞转录活性增强所致。同时, 应进一步关注肾功能、液体平衡、血液净化及其他治疗措施对循环 S100A12 水平的潜在影响。

检测方法标准化也是推动临床转化的重要环节。未来需要统一样本采集、处理、保存和检测流程, 明确标准品、抗体、检测范围、精密度、稳定性及批间差异等关键分析性能, 以提高不同中心和检测平台之间结果的可比性。

在临床验证方面, 应设置具有实际鉴别意义的感染性和非感染性对照人群, 评价 S100A12 在脓毒症识别、器官损伤分层及短期预后判断中的判别效能和独立临床价值。同时, 应评价 S100A12 在常规炎症指标及 SOFA 评分基础上的增量价值, 比较模型区分度和校准度的变化, 必要时采用决策曲线分析评价其临床净获益, 并通过独立外部队列验证其稳定性和可推广性。

8. 结论

S100A12 在多项脓毒症转录组和循环蛋白研究中反复被识别。现有证据显示, 循环 S100A12 在部分严重感染患者中升高, 并与短期死亡及肺、心、肾等器官损伤存在一定关联。然而, 全血转录信号、蛋白释放和循环浓度代表不同的生物学环节, 其检测结果还受到多种生物学及方法学因素影响。

总体而言, S100A12 可作为脓毒症相关髓系炎症的候选标志物, 但其疾病及器官特异性、转录-蛋白对应关系以及相较常规指标的临床增量价值尚未明确, 现阶段尚不宜作为独立的临床决策指标。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS106)。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Loi, M.V., Sultana, R., Nguyen, T.M., Tia, S.T., Lee, J.H. and O'Connor, D. (2025) The Diagnostic Utility of Host RNA Biosignatures in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*, **7**, e1212. <https://doi.org/10.1097/ccx.0000000000001212>
- [3] Meijer, B., Gearry, R.B. and Day, A.S. (2012) The Role of S100A12 as a Systemic Marker of Inflammation. *International Journal of Inflammation*, **2012**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/907078>
- [4] Payen, D., Lukaszewicz, A.C., Belikova, I., Faivre, V., Gelin, C., Russwurm, S., *et al.* (2008) Gene Profiling in Human Blood Leucocytes during Recovery from Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **34**, 1371-1376. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1048-1>
- [5] 于帆, 韦唯, 楼爽, 等. 基于转录组学分析筛选早期脓毒症患者外周血关键基因及其相关机制研究[J]. 中国急救医学, 2022, 42(12): 1044-1049.
- [6] Pietzsch, J. and Hoppmann, S. (2009) Human S100A12: A Novel Key Player in Inflammation? *Amino Acids*, **36**, 381-389. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0097-7>
- [7] Lira-Junior, R., Holmström, S.B., Clark, R., Zwicker, S., Majster, M., Johannsen, G., *et al.* (2020) S100A12 Expression Is Modulated during Monocyte Differentiation and Reflects Periodontitis Severity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 86. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00086>
- [8] Tardif, M.R., Chapeton-Montes, J.A., Posvanzic, A., Pagé, N., Gilbert, C. and Tessier, P.A. (2015) Secretion of S100A8, S100A9, and S100A12 by Neutrophils Involves Reactive Oxygen Species and Potassium Efflux. *Journal of Immunology Research*, **2015**, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2015/296149>
- [9] Hofmann, M.A., Drury, S., Fu, C., Qu, W., Taguchi, A., Lu, Y., *et al.* (1999) RAGE Mediates a Novel Proinflammatory Axis: A Central Cell Surface Receptor for S100/Calgranulin Polypeptides. *Cell*, **97**, 889-901. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80801-6)
- [10] Foell, D., Wittkowski, H., Kessel, C., Lünen, A., Weinlage, T., Varga, G., *et al.* (2013) Proinflammatory S100A12 Can Activate Human Monocytes via Toll-Like Receptor 4. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 1324-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1602oc>
- [11] Ravasi, T., Hsu, K., Goyette, J., Schroder, K., Yang, Z., Rahimi, F., *et al.* (2004) Probing the S100 Protein Family through Genomic and Functional Analysis. *Genomics*, **84**, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.02.002>
- [12] Fuellen, G., Nacken, W., Sorg, C. and Kerkhoff, C. (2004) Computational Searches for Missing Orthologs: The Case of S100A12 in Mice. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, **8**, 334-340. <https://doi.org/10.1089/omi.2004.8.334>
- [13] Bagheri, V. (2022) S100A12 Is Not Expressed in Rodents: Transgenic Mouse Model Is Needed. *Molecular Immunology*, **152**, 35. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.10.003>
- [14] Yang, Y., Zhang, Y., Li, S., Zheng, X., Wong, M., Leung, K., *et al.* (2022) A Robust and Generalizable Immune-Related Signature for Sepsis Diagnostics. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, **19**, 3246-3254. <https://doi.org/10.1109/tcbb.2021.3107874>
- [15] Zhang, W. (2024) Critical Roles of S100A12, MMP9, and PRTN3 in Sepsis Diagnosis: Insights from Multiple Microarray Data Analyses. *Computers in Biology and Medicine*, **171**, Article 108222. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108222>

- [16] Lin, S., Yan, J., He, S. and Luo, L. (2025) Identification of Pyroptosis-Related Gene S100A12 as a Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis through Bioinformatics Analysis and Machine Learning. *Molecular Immunology*, **183**, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2025.04.009>
- [17] Huang, X., Yu, Z. and Zhuo, Z. (2025) S100A12 as a Key Biomarker in a Neutrophil-Associated Gene Prediction Model for Sepsis Diagnosis. *Medicine*, **104**, e46140. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000046140>
- [18] Qiao, J., Zou, L., Zhao, J., Cui, C., Huang, X. and Fan, Y. (2026) Systematic Analysis of Bacterial Lipopolysaccharide-Related Genes and Immune Cell Infiltration Characteristics in Pediatric Septic Shock Using Integrated Bioinformatics and Machine Learning Approaches. *Frontiers in Bioinformatics*, **6**, Article 1729982. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2026.1729982>
- [19] Li, L., Li, K., Qian, W., Jiang, H., Peng, H., Zhang, Y., *et al.* (2026) Multi-Cohort Transcriptomics Integration for Building and Validating a Diagnostic Model of Peripheral Blood Septic Shock. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1768866. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1768866>
- [20] Scicluna, B.P., Cano-Gamez, K., Burnham, K.L., Davenport, E.E., Moore, A.R., Khan, S., *et al.* (2025) A Consensus Blood Transcriptomic Framework for Sepsis. *Nature Medicine*, **31**, 4119-4130. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03964-5>
- [21] Ma, J., Peng, L., Yu, H., Xie, J., Tang, Y., Su, S., *et al.* (2026) Single-Cell Transcriptomics Reveals Pathogen-Specific Monocyte Heterogeneity and Potential Biomarkers in Gram-Positive versus Gram-Negative Bloodstream Infections. *World Journal of Emergency Medicine*, **17**, 162-171. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2026.035>
- [22] Ye, Q., Lai, X., Liu, Y., Zhang, Z., Fu, Y., Luo, J., *et al.* (2026) Single-Cell Multi-Omic Landscape Reveals Anatomical-Specific Immune Features in Adult and Pediatric Sepsis. *Nature Immunology*, **27**, 150-165. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02345-x>
- [23] Wittkowski, H., Sturrock, A., van Zoelen, M.A.D., Viemann, D., van der Poll, T., Hoidal, J.R., *et al.* (2007) Neutrophil-Derived S100A12 in Acute Lung Injury and Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, **35**, 1369-1375. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000262386.32287.29>
- [24] Kovach, M.A., Stringer, K.A., Bunting, R., Wu, X., San Mateo, L., Newstead, M.W., *et al.* (2015) Microarray Analysis Identifies IL-1 Receptor Type 2 as a Novel Candidate Biomarker in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Research*, **16**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0190-x>
- [25] Jabaudon, M., Blondonnet, R., Roszyk, L., Pereira, B., Guérin, R., Perbet, S., *et al.* (2015) Soluble Forms and Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End-Products in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Observational Prospective Study. *PLOS ONE*, **10**, e0135857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135857>
- [26] Achouiti, A., Föll, D., Vogl, T., van Till, J.W.O., Laterre, P., Dugernier, T., *et al.* (2013) S100A12 and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Levels during Human Severe Sepsis. *Shock*, **40**, 188-194. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31829fbc38>
- [27] Takahashi, G., Hoshikawa, K., Matsumoto, N., Shozushima, T., Onodera, C., Kan, S., *et al.* (2011) Changes in Serum S100A12 and sRAGE Associated with Improvement of the PaO₂/FiO₂ Ratio Following PMX-DHP Therapy for Postoperative Septic Shock. *European Surgical Research*, **47**, 135-140. <https://doi.org/10.1159/000330448>
- [28] Nakashima, A., Carrero, J.J., Qureshi, A.R., Miyamoto, T., Anderstam, B., Bárány, P., *et al.* (2010) Effect of Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) and the Proinflammatory RAGE Ligand (EN-RAGE, S100A12) on Mortality in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 2213-2219. <https://doi.org/10.2215/cjn.03360410>
- [29] Bartáková, E., Štefan, M., Stráníková, A., Pospíšilová, L., Arientová, S., Beran, O., *et al.* (2019) Calprotectin and Calgranulin C Serum Levels in Bacterial Sepsis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **93**, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.006>
- [30] Tosson, A.M.S., Glaser, K., Weinhage, T., Foell, D., Aboualam, M.S., Edris, A.A., *et al.* (2020) Evaluation of the S100 Protein A12 as a Biomarker of Neonatal Sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**, 2768-2774. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1560411>
- [31] Wang, H., Li, D., Wang, Y., Mao, G., Lu, G., Lan, Q., *et al.* (2023) Clinical Significance of Serum S100 Calcium-Binding Protein A12 Concentrations in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of International Medical Research*, **51**, Article 3000605231191021. <https://doi.org/10.1177/03000605231191021>
- [32] Dubois, C., Marcé, D., Faivre, V., Lukaszewicz, A., Junot, C., Fenaille, F., *et al.* (2019) High Plasma Level of S100A8/S100A9 and S100A12 at Admission Indicates a Higher Risk of Death in Septic Shock Patients. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15660. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52184-8>
- [33] Wu, H.P., Chu, C.M., Liu, P.H., *et al.* (2022) Increased Production of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells after Inhibition of S100A12. *Current Issues in Molecular Biology*, **44**, 1701-1712. <https://doi.org/10.3390/cimb44040117>

-
- [34] Kikkawa, T., Sato, N., Kojika, M., Takahashi, G., Aoki, K., Hoshikawa, K., *et al.* (2010) Significance of Measuring S100A12 and sRAGE in the Serum of Sepsis Patients with Postoperative Acute Lung Injury. *Digestive Surgery*, **27**, 307-312. <https://doi.org/10.1159/000313687>
- [35] Wu, F., Hong, H., Tian, Y. and Wang, X. (2025) Serum S100A12 in the Clinical Diagnosis of Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction: An Integrated Bioinformatics and Clinical Data Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1640788. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1640788>
- [36] Liu, H., Yu, M., Mao, Y., Xue, Q., Lv, Y., Qu, F., *et al.* (2026) Association between S100 Calcium-Binding Protein A12 and Sepsis Associated-Acute Kidney Injury: A Prospective Cohort Study. *BMC Nephrology*, **27**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12882-026-04760-0>
- [37] Mathews, J., Amaravadi, L., Eck, S., Stevenson, L., Wang, Y.C., Devanarayan, V., *et al.* (2022) Best Practices for the Development and Fit-for-Purpose Validation of Biomarker Methods: A Conference Report. *AAPS Open*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s41120-021-00050-1>
- [38] Collins, G.S., Reitsma, J.B., Altman, D.G. and Moons, K.G.M. (2015) Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis: The TRIPOD Statement. *British Medical Journal*, **350**, g7594. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7594>
- [39] Vickers, A.J. and Elkin, E.B. (2006) Decision Curve Analysis: A Novel Method for Evaluating Prediction Models. *Medical Decision Making*, **26**, 565-574. <https://doi.org/10.1177/0272989x06295361>