

S100A12在临床疾病中的研究进展

于梦佳¹, 毛玉梅¹, 刘环芹², 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: 2024年11月5日; 录用日期: 2024年11月29日; 发布日期: 2024年12月9日

摘要

S100A12是S100蛋白家族中一员, 是一种炎性反应的蛋白。在免疫与炎症调节中发挥着重要作用, 随着近年的研究发现, S100A12在临床疾病中具有较高的临床诊断价值。本文主要综述了S100A12结构、功能以及在炎症性肠病、脓毒症、系统性红斑狼疮等临床疾病中的研究进展。

关键词

S100A12, 脓毒症, 炎症性肠病, 系统性红斑狼疮, 癌症

Research Progress of S100A12 in Clinical Diseases

Mengjia Yu¹, Yumei Mao¹, Huanqin Liu², Jikui Shi^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

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

Received: Nov. 5th, 2024; accepted: Nov. 29th, 2024; published: Dec. 9th, 2024

Abstract

S100A12, a member of the S100 protein family, is an inflammatory protein. It plays an important role in the regulation of immunity and inflammation. Recent studies have found that S100A12 has a high clinical diagnostic value in clinical diseases. This article reviews the structure and function of S100A12 and its research progress in inflammatory bowel disease, sepsis, systemic lupus erythematosus and other clinical diseases.

*通讯作者。

文章引用: 于梦佳, 毛玉梅, 刘环芹, 石继魁. S100A12在临床疾病中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1435-1440.
DOI: 10.12677/jcpm.2024.34204

Keywords

S100A12, Sepsis, Inflammatory Bowel Disease, Systemic Lupus Erythematosus, Cancer

Copyright © 2024 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

S100A12 是一种分子量较小的钙结合蛋白, 在中性粒细胞和单核/巨噬细胞中诱导表达[1]。S100A12 现已证实通过 RAGE (晚期糖基化终末产物受体) 依赖的 NF- κ B 激活诱导促炎细胞因子表达参与机体免疫防御与炎症反应调节[2]。作为一种炎性反应的钙结合蛋白, S100A12 蛋白在病理过程中含量的增加使它成为筛选和检测相关疾病的重要标志物。除此之外, 研究发现, S100A12 等 S100 家族蛋白还可与表皮生长因子受体相互作用, 促进肿瘤生长与转移[3] [4]。本文综述了 S100A12 的结构, S100A12 在促进炎症反应的机制以及在临床中的应用价值。

S100A12 蛋白是一种钙结合蛋白, 起到促进炎症反应等作用[5]。近期 S100A12 在临床疾病如: 炎症性肠病、脓毒症、系统性红斑狼疮、癌症等的研究日渐增多。本文就 S100A12 的结构、功能以及相关临床疾病的研究进展进行综述。

2. S100A12 结构与功能

S100 蛋白家族是只在脊柱动物中表达的小分子蛋白[6]。目前已知的 S100 家族成员有 25 个, 包括 S100A1-A18、S100B、S100P、S100Z、S100G、Trichohyalin、Filaggrin、rerein [2]。S100A12 蛋白的结构与大部分 S100 家族蛋白一样, 是一个 EF-hand (螺旋 - 环 - 螺旋) 结构, 其上存在 Ca^{2+} 结合位点, Ca^{2+} 在不同位点的结合对 S100A12 的折叠产生影响, 引起构象改变, 使其能与各种靶蛋白相互作用, 发挥复杂的生理学作用[7]。S100A12 主要以同型二聚体或四聚体的形式存在, 通过促进超氧化物的产生和巨噬细胞对抗原的清除来发挥其抗菌活性[8]。S100A12 蛋白主要表达于中性粒细胞, 部分内皮细胞、平滑肌细胞中也可见 S100A12 的表达, 还有文献表述, S100A12 可以作为一种危险信号, 类似于警报或损伤相关的分子模式分子, 促进某些免疫反应[9] [10]。研究证实, 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)作为 S100A12 蛋白的特异性受体, 其主要分布于血管内皮细胞、单核 - 巨噬细胞等细胞表面[11]。S100A12 可以结合和激活细胞表面受体, 包括 TLR4、RAGE 和 GPCRs, 这种结合可诱导内皮细胞上表达细胞间细胞粘附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1), 增加 NF- κ B 诱导的促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-8)的表达, 导致单核细胞募集。启动细胞内炎症信号传导, 诱导促进炎症的细胞因子的表达, 参与免疫和炎症调节[2] [5] [8] [12]。

3. S100A12 与临床疾病

3.1. S100A12 与炎症性肠病

炎症性肠病(IBD), 是一组病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD), 国内一研究[13]评价了血清中 S100A12 在 IBD 中的诊断价值。结果发现血清 S100A12 有利于 IBD 的诊断及鉴别诊断, UC 和 CD 活动期 S100A12 水平较缓解期显著增加, UC 及 CD 患者血清 S100A12 水平较健康对照组增加。提示 S100A12 可作为确认 IBD 疾病活动性有效的标志物。目前认为粪便中的

S100A12 蛋白是一种成熟的追踪肠道感染的生物标志物。炎症会使肠道粘膜通透性增加,使粒细胞及单核细胞迁移至肠道内。中性粒细胞释放大量的 S100A12 等钙结合蛋白,随粪便排出体外。因为粪便与肠粘膜直接接触,粪便中的 S100A12 水平比血清中的 S100A12 含量更能准确地指示肠道炎症[14]。目前 IBD 患者确诊的金标准仍是内镜下活检,但这种操作及诊断是侵入性的,儿童 IBD 患者配合较为困难,而且此操作价格昂贵,Bendix 等人[15]结合 5 个数据库,纳入 7 项研究,包括 712 名儿童和青少年(474 名非 IBD 对照组和 238 名 IBD 病例),通过 meta 分析得出粪便 S100A12 可被支持作为一种非侵入性工具,在诊断儿童炎症性肠病也具有较高的临床价值。

3.2. S100A12 与脓毒症

脓毒症是感染因素下机体对反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍[16]。进一步发展可导致脓毒症休克、多器官功能障碍综合征,是临床危重患者最主要死亡原因之一。有统计显示,在过去的十几年中,全球医院治疗的脓毒症发病率高达 437/100000 例,其中医院的死亡率约为 17% [17]。因此早期预测脓毒症,采取针对有效的预防措施,可减少不良事件的发生,延长患者生存期。寻找一种针对感染性疾病既敏感又特异性高的生物标志物,可以为脓毒症的诊断提供一定价值。有研究通过转录组学分析结合多算法,筛选出 5 种在脓毒症早期与中性粒细胞激活及其介导的免疫反应高度相关的关键基因,其中包括 S100A12 [18]。细胞外 S100A12 可激活 NF- κ B 信号通路并诱导产生促炎细胞因子[1]。另外有人提出 S100A12 可能具有清除活性氧的能力,使其能够最大限度减少与中性粒细胞活性氧相关的损伤[19]。S100A12 除了参与炎症反应与调控外,在抗菌中也发挥着重要作用。在感染中,入侵的病原体需要获得必须的过渡金属来定植宿主并引起疾病,S100A12 蛋白的感染过程中,作为一种限制金属可用性的因子,在感染过程中饿死病原体[20]。Joseph P.等人总结 S100A12 作为一种抗感染抗菌蛋白在机体中发挥着重要作用。S100A12 在细胞外与金属离子结合,以防金属离子被细菌等微生物利用。这种结合可触发信号传导途径,激活 NF- κ B 和 MAPK 途径,促进促炎细胞因子(例如 TNF- α)、趋化因子、活性氧(ROS)的产生。活化的 NF- κ B 进入细胞核内启动基因表达,增强免疫系统对感染的响应。在这过程中产生的大量 ROS 会对组织造成损伤,产生正反馈循环,再次刺激 S100A12 等蛋白的表达[21]。也有临床研究表明,在一项前瞻性研究中,评估新生儿血清 S100A12 因子及其他感染性生物标志物的水平,其中 S100A12 可作为新生儿脓毒症的生物标志物[22]。

3.3. S100A12 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,主要累及育龄期女性,临床表现广泛,发病率为 1.5~11/10 万[23]。Liu Xu 等人[24]通过生物信息学分析,发现包括 S100A12 等 9 个与 SLE 发病机制、亚型密切相关的关键免疫相关基因及其相关功能。其中 S100A12 与中性粒细胞丰度密切相关。有研究进一步发现 S100A12 参与了功能富集中的中性粒细胞脱颗粒[25]。另一项横断面临床实验证明,血浆中 S100A12 蛋白在系统性红斑狼疮患者中比健康对照组明显增加,其中血浆 S100A12 水平与 SLE 患者关节炎存在统计学显著相关性[26],表明血浆 S100A12 作为诊断系统性红斑狼疮的生物标志物的潜力。Jessica L 等人关于儿童系统性红斑狼疮及狼疮性肾炎(LN)研究中发现,血清中 S100 水平与儿童 SLE 的肾外或肾脏疾病活动性无关,活动性 LN 患者尿 S100A12 蛋白水平升高,尿 S100A12 水平也对 LN 活性的变化有反应性,尿 S100A12 蛋白可以作为儿童狼疮性肾炎活动性的潜在生物标志物[27]。综上所述,血浆及尿液 S100A12 蛋白对于诊断 SLE 均有较高的临床价值。

3.4. S100A12 与癌症

S100A12 蛋白是 S100 蛋白家族中的炎性蛋白,近几年 S100A12 在癌症中的研究中显著增加。一项

机器学习证明[28], S100A12 基因的表达上调在大肠癌患者中具有特异性, 可以作为一种有效的生物标志物用于结直肠癌的诊断。S100A12 的表达在人乳头状甲状腺癌中显著上调, 并且 S100A12 基因的敲低会显著抑制癌细胞的增殖、转移、侵袭和细胞周期进展[1]。Quan feng Zhu 等[29]研究表明, S100A12 的高度表达会导致膀胱癌患者的预后不良。有基础实验通过免疫组化证实 S100A12 基因的高表达与 HPV 阴性的下咽部鳞状细胞癌患者的生存率相关[30]。另外, S100A12 在肿瘤治疗中也发挥着作用, 在肿瘤细胞中, CD36 影响调节性 T 细胞的代谢, 使其能够更好地适应肿瘤微环境, S100A12 通过对 CD36 的高亲和力, 在通过 S100A12-CD36 轴靶向抑制 CD36 显示出在癌症治疗中的潜力[6]。通过生物信息学分析及实验验证确定了与非小细胞对恩曲替尼耐药相关的核心基因, 包括 S100A12 在内的 3 种基因[31], 这为非小细胞肺癌中靶向药恩曲替尼耐药的分子机制提供了一个新的角度和思路。总结来说, S100A12 在大肠癌、人乳头状甲状腺癌、膀胱癌等癌症中的诊断及预后中具有较高的临床应用价值, 在药物治疗及干预中也表现出了极其重要的作用, 但相关分子机制有待进一步研究。

4. 总结与展望

综上所述, S100A12 参与炎症反应, 在炎性疾病、感染性疾病和免疫性疾病系统性红斑狼疮、川崎病等疾病发挥着重要作用。近年来 S100A12 在癌症的发展中也有大量研究。虽然目前 S100A12 在疾病发生和维持代谢稳态的作用还没有完全明确, 但作为 S100 蛋白家族参与炎症反应的重要代表蛋白之一, 已经得到证实的是 S100A12 在细胞内外均发挥着重要作用。基于这些研究背景下, S100A12 的基因及蛋白水平的持续深入性研究, 有望使我们对感染及自身免疫和癌症的理解取得重大进展。从临床研究中看, 对感染和炎症期间调节 S100A12 等钙结合蛋白功能机制的进一步分析, 可以提高我们如何在健康期间维持免疫稳态以及增加我们对 S100A12 相关疾病进展的理解。随着对 S100A12 蛋白的研究不断深入, 其在各种疾病中的诊断及治疗中将起到越来越重要的作用, 这将为我们的临床提供一个新的思路。

参考文献

- [1] Nazari, A., Khorramdelazad, H., Hassanshahi, G., Day, A.S., Sardoo, A.M., Fard, E.T., et al. (2017) S100A12 in Renal and Cardiovascular Diseases. *Life Sciences*, **191**, 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.036>
- [2] Gonzalez, L.L., Garrie, K. and Turner, M.D. (2020) Role of S100 Proteins in Health and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1867**, Article 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>
- [3] Klingelhöfer, J., Möller, H.D., Sumer, E.U., Berg, C.H., Poulsen, M., Kiryushko, D., et al. (2009) Epidermal Growth Factor Receptor Ligands as New Extracellular Targets for the Metastasis-Promoting S100A4 Protein. *The FEBS Journal*, **276**, 5936-5948. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07274.x>
- [4] Leclerc, E., Fritz, G., Vetter, S.W. and Heizmann, C.W. (2009) Binding of S100 Proteins to RAGE: An Update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1793**, 993-1007. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.016>
- [5] Sreejit, G., Flynn, M.C., Patil, M., Krishnamurthy, P., Murphy, A.J. and Nagareddy, P.R. (2020) S100 Family Proteins in Inflammation and Beyond. In: *Advances in Clinical Chemistry*, Elsevier, 173-231. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.02.006>
- [6] Xia, P., Ji, X., Yan, L., Lian, S., Chen, Z. and Luo, Y. (2023) Roles of S100A8, S100A9 and S100A12 in Infection, Inflammation and Immunity. *Immunology*, **171**, 365-376. <https://doi.org/10.1111/imm.13722>
- [7] Zimmer, D.B., Eubanks, J.O., Ramakrishnan, D. and Crisicitiello, M.F. (2013) Evolution of the S100 Family of Calcium Sensor Proteins. *Cell Calcium*, **53**, 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.11.006>
- [8] Carvalho, A., Lu, J., Francis, J.D., Moore, R.E., Haley, K.P., Doster, R.S., et al. (2020) S100A12 in Digestive Diseases and Health: A Scoping Review. *Gastroenterology Research and Practice*, **2020**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/2868373>
- [9] Hou, F., Wang, L., Wang, H., Gu, J., Li, M., Zhang, J., et al. (2015) Elevated Gene Expression of S100A12 Is Correlated

- with the Predominant Clinical Inflammatory Factors in Patients with Bacterial Pneumonia. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 4345-4352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3295>
- [10] Gomez, H., Ince, C., De Backer, D., Pickkers, P., Payen, D., Hotchkiss, J., *et al.* (2014) A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*, **41**, 3-11. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000052>
 - [11] 张红英, 杨芬, 张怡. 血清钙结合蛋白 S100A12 及可溶性 sRAGE 在急性胰腺炎患者血清中的表达及意义[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(5): 557-560.
 - [12] Sorci, G., Riuzzi, F., Giambanco, I. and Donato, R. (2013) RAGE in Tissue Homeostasis, Repair and Regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1833**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.021>
 - [13] 郑海涵, 吴正祥, 杨枫, 等. 炎症性肠病中 S100A12 抗体的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(3): 295-298.
 - [14] Lewis, J.D. (2011) The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **140**, 1817-1826.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.058>
 - [15] Witarto, B.S., Visuddho, V., Witarto, A.P., Sampurna, M.T.A. and Irzaldy, A. (2023) Performance of Fecal S100A12 as a Novel Non-Invasive Diagnostic Biomarker for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jornal de Pediatria*, **99**, 432-442. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.03.002>
 - [16] 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>
 - [17] 黄迪希, 欧阳慧, 罗玉婷, 等. 细菌感染患者发生脓毒症的临床特点及危险因素分析[J]. 广东医学, 2024, 45(5): 571-576.
 - [18] 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.
 - [19] Hsu, K., Champaiboon, C., Guenther, B., Sorenson, B., Khammanivong, A., Ross, K., *et al.* (2009) Anti-Infective Protective Properties of S100 Calgranulins. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, **8**, 290-305. <https://doi.org/10.2174/187152309789838975>
 - [20] Kehl-Fie, T.E. and Skaar, E.P. (2010) Nutritional Immunity Beyond Iron: A Role for Manganese and Zinc. *Current Opinion in Chemical Biology*, **14**, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.11.008>
 - [21] Zackular, J.P., Chazin, W.J. and Skaar, E.P. (2015) Nutritional Immunity: S100 Proteins at the Host-Pathogen Interface. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 18991-18998. <https://doi.org/10.1074/jbc.r115.645085>
 - [22] Tosson, A.M.S., Glaser, K., Weinlage, T., Foell, D., Aboualam, M.S., Edris, A.A., *et al.* (2019) 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>
 - [23] Barber, M.R.W., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N.Y., *et al.* (2021) Global Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 515-532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
 - [24] Xu, L., Su, X., Liu, Z. and Zhou, A. (2022) Predicted Immune-Related Genes and Subtypes in Systemic Lupus Erythematosus Based on Immune Infiltration Analysis. *Disease Markers*, **2022**, 1-25. <https://doi.org/10.1155/2022/8911321>
 - [25] Srivastava, P., Bamba, C., Paliani, R.K., Kumari, A., Kumrah, R., Sil, A., *et al.* (2022) Exploration of Potential Biomarker Genes and Pathways in Kawasaki Disease: An Integrated In-Silico Approach. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 849834. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.849834>
 - [26] Šumová, B., Cerezo, L.A., Szczuková, L., Nekvindová, L., Uher, M., Hulejová, H., *et al.* (2018) Circulating S100 Proteins Effectively Discriminate SLE Patients from Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Rheumatology International*, **39**, 469-478. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4190-2>
 - [27] Turnier, J.L., Fall, N., Thornton, S., Witte, D., Bennett, M.R., Appenzeller, S., *et al.* (2017) Urine S100 Proteins as Potential Biomarkers of Lupus Nephritis Activity. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1444-4>
 - [28] Ren, J.X., Chen, L., Guo, W., Feng, K.Y., Cai, Y. and Huang, T. (2024) Patterns of Gene Expression Profiles Associated with Colorectal Cancer in Colorectal Mucosa by Using Machine Learning Methods. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **27**, 2921-2934. <https://doi.org/10.2174/0113862073266300231026103844>
 - [29] Zhu, Q., Zhang, L., Deng, Y. and Tang, L. (2022) Identification of Immune-Related and Autophagy-Related Genes for the Prediction of Survival in Bladder Cancer. *BMC Genomic Data*, **23**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12863-022-01073-7>
 - [30] Mints, M., Landin, D., Näsman, A., Mirzaie, L., Ursu, R.G., Zupancic, M., *et al.* (2021) Tumour Inflammation Signature

- and Expression of S100A12 and HLA Class I Improve Survival in HPV-Negative Hypopharyngeal Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 1782. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80226-z>
- [31] Chen, X., Zhao, X., Li, D. and Zha, W. (2024) Identification of Key Genes and Signaling Pathways in Entrectinibresistant Non-Small Cell Lung Cancer Using Bioinformatic Analysis and Experimental Verification. *Current Medicinal Chemistry*, **31**, 1-19. <https://doi.org/10.2174/0109298673320448240801061941>