

S100A9 蛋白表达在心脑血管疾病中的研究进展

杨艺芳¹ 徐明^{*} 祁慧宣² 王依聪³

齐鲁医药学院 山东淄博 255300

【摘要】S100A9 是钙结合蛋白 S100 蛋白家族成员之一，是损伤相关分子模式蛋白家族的重要成员，参与细胞的生命活动。目前对 S100A9 的研究主要在于检测其在各种疾病血清中的含量，以作为预示疾病发生的指标。本文综述 S100A9 的研究现状及其在心脑血管疾病的表达及作用机制，以期为中心血管疾病的治疗提供新的治疗方法。

【关键词】S100A9; VSMC; 内皮损伤; As

心脑血管疾病是由于血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病，包括心血管和脑血管疾病。是造成人类死亡的头号杀手，是造成全球死亡率高的主要原因。有研究在动脉粥样斑块中发现大量 S100A9 蛋白，但其作用尚不明确。

S100A9 是一钙结合蛋白，因能够溶于 100% 的硫酸铵溶液而得名，主要表达于髓系来源的细胞和特定病理状态下的角质化细胞，通过与 TLR4 结合在肿瘤侵袭和免疫反应中发挥重要作用。其染色体定位于 1 号染色体的 q21，该区稳定性差，易发生染色体的缺失、易位、重叠等改变，而该区的异常表达会引起细胞的异常增殖、分化及表型的改变。

近年来的研究表明，S100A9 具有细胞内、外调节活性，参与炎症反应和肿瘤发展过程。S100A9 蛋白与许多实体肿瘤和心脑血管疾病的发生发展关系紧密，尤其在肿瘤的侵袭浸润和转移中起着重要作用。以 S100A9 蛋白为治疗靶点的研究也成为热点。本文探讨了血清 S100A9 在心脑血管疾病患者中的表达与作用机制，旨在为早期预测患者预后提供参考。

1、S100A9 蛋白

1 结构基础及来源

S100A9 属于 S100 钙蛋白家族成员，通常以异二聚体形式存在，因 S100 蛋白亚族均含有“EF-手”结构，该结构与带电荷的氨基酸共享一个共同的螺旋-环-螺旋基序，因此具有较高的 Ca²⁺亲和力。在人体内的分布及其生物学作用极为广泛，通常分布在正常人口腔黏膜、舌、食管、宫颈等组织的上皮细胞中。S100A9 主要在多种炎症状态下由巨噬细胞大量产生，而在生理情况下，内皮细胞、血管平滑肌细胞、血小板中则几乎无明显表达，受到刺激后表达水平持续升高。

2、S100A9 与血管内皮损伤

VECs 是位于血液和血管平滑肌之间的单层扁平上皮细胞，当血管内皮受到脂质浸润等病理因素损害时，VECs 可能发生血管内皮功能障碍或血管内皮损伤。其损伤是心脑血管疾病的初始环节，炎症反应和氧化应激反应是导致血管内皮损伤的主要诱因。会对血管内皮造成持续性的病理损伤，使功能障碍渐进性加重，从而致相关血管壁发生炎症反应及过度的慢性增生，进一步造成血管内皮损伤的病理性改变。TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生的一种促炎症因子，当血管内皮出现损伤时，不仅可促进炎症细胞聚集和活化，也可激活 S100A9 蛋白的表达，还可以不断上调其表达水平，阻塞缺血区微血管，增加氧自由基释放，进而加重炎症反应，导致心肌细胞损害加重。有研究显示，敲除 S100A9 基因可使心肌细胞凋亡明显减少，并改善心脏功能。SHAN 等^[1] 研究显示，在缺氧/复氧 (H/R) 诱导小鼠模型中，S100A9 高表达，表明 S100A9 可能参与 H/R 诱导的心肌细胞损伤。

3、S100A9 与血管平滑肌细胞

3 血管平滑肌细胞增殖与 S100A9

血管平滑肌细胞是血管壁的主要组成细胞，具有维持血管张力、正常血压和血流分配等功能，其不断接受来自血液的生化组分和血液流动的机械力刺激，参与了血管壁中发生的所有生理和病理变化。血管中膜 SMC 增殖、迁移并分泌大量细胞外基质是心脑血管疾病形成的核心病理过程，该过程是多种细胞和血液成分通过众多细胞因子、炎症因子以及信号通路间复杂的交互网络共同作用而形成。最终使新生内膜形成、血管壁增厚。笔者在离体细胞和在体动物实验中发现，增殖状态下的 VSMC 和血管损伤后重构的内中外膜均存在 S100A9 蛋白水平高表达。推测

S100A9 对血管中膜平滑肌细胞有激活和促进增殖的能力。

4、S100A9 相关信号传导通路

S100A9 可以诱导炎症细胞中多种细胞因子分泌,从而维持并加剧炎症。可以通过介导 Toll 样受体 4/MyD88/核因子- κ B 炎症信号通路激活,引起促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 分泌。LI 等^[1]研究发现,通过构建 AOM/DSS 小鼠模型,证实了 S100A9 在“炎-癌”演进全过程持续升高,NF- κ B 和 MAPK 通路在浸润的炎性细胞及恶性转化的上皮细胞中存在阶段性活化。ZHANG 等^[2]实验结果也显示,在 TNBS 模型中,显著性抑制 S100A9 诱导的 MAPK/NF- κ B 通路的激活,将明显下调 S100A9 的表达水平,显著改善结肠炎的发病。

5、S100A9 与心脑血管疾病

动脉粥样硬化是引起心脑血管疾病发生的重要病理基础。越来越多证据表明,炎症在动脉粥样硬化的病理生理过程中发挥重要作用。具体机制是由于血管内膜长期受到炎症刺激,导致局部血管脂质沉积、纤维组织增生和钙质沉着,形成斑块,从而导致血管变性变硬的一种病理改变。有报道证实,冠状动脉粥样硬化患者外周 S100A9 基因较正常水平表达上调,斑块中发现大量 S100A9 蛋白,表明 AS 的发生与 S100A9 的含量密切相关。

慢性炎症被认为是动脉粥样硬化发展的关键因素之一,在动脉粥样硬化斑块形成早期,单核细胞迁移到血管内皮下层,分化为巨噬细胞,其中 M1 型巨噬细胞在摄入经修饰的 LDL 后通过分泌白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、IL-12 等促炎细胞因子,诱导 S100A9 高表达,同时还刺激中性粒细胞黏附、迁移,增强了吞噬作用以增加中性粒细胞的杀菌活性,Gopal R 等^[4]发现 S100A9 蛋白水平升高,可进一步诱导体内炎症趋化因子和细胞因子产生,调节中性粒细胞聚集蛋白的水平,扩大机体炎症级联反应,从而使 S100A9 的表达持续升高。

尽管临床医师对经典的心血管危险因素进行了最佳治疗,但仍有很大一部分患者因炎症生物标志物水平升高,引起与 As 相关的并发症,表明在这些患者中残留的炎症危险会引发 As 性心脑血管疾病。关于炎症因子白细胞介素-1、IL-6 及 C 反应蛋白的研究已取得初步成效,而直接靶向调控 S100A9 水平并观察其对心脑血管疾病患者病理状态的影响,成为研究热点。S100A9 参与炎症疾病的发病、进展和预后等病理生理过程,能

够促进髓源性抑制细胞的免疫抑制及聚集,同时使髓样细胞自身形成正反馈,不断加剧炎症反应。表达失调可能会引起炎症损伤作用。S100A9 有望成为 CCVD 的临床生物标志物和治疗靶标。

6、小结与展望

综上所述,S100A9 在正常生理情况下几乎无明显表达,主要在多种炎症状态下由巨噬细胞大量产生,受到刺激后表达水平持续升高。该炎症过程贯穿于心脑血管疾病的各个阶段,各种炎症因子在其发病过程中均起重要作用,因此可以通过抑制相应炎症因子等炎症途径治疗心脑血管疾病。当下,国内对 S100A9 的研究尚处于起步阶段,该蛋白在发病机制、疾病诊断和治疗靶点等研究中的价值亟待开发。以 S100A9 蛋白为治疗靶点的研究成为热点。笔者结合 VSMC 表型转换的信号通路,猜测 S100A9 在 VSMC 表型转换中发挥重要作用。由此,将在体外探讨 S100A9 对 VSMC 增殖、迁移和表型转换的影响,在动脉粥样硬化小鼠体内调控 S100A9 水平并观察其对小鼠病理状态的影响,以期为中心脑血管疾病的治疗提供新的治疗方法。

参考文献:

- [1]单会艳,俞艳华,赵瑞彪.miR-206-3p 靶向调控 S100A9 对缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(23):4066-4071+4076.
 - [2]李楠.小鼠巨噬细胞 S100A9/NF- κ B/SAA3/miR-204 环路在炎症相关性结肠癌发展中的作用[D].中南大学,2013.
 - [3]张勇.白头翁皂苷 B4 抑制 S100A9/NF- κ B 通路治疗炎症性肠病[D].苏州大学,2020.DOI:10.27351/d.cnki.gszzh.2020.000731.
 - [4]Gopal R, Monin L, Torres D, et al. S100A8/A9 Proteins Mediate Neutrophilic Inflammation and Lung Pathology during Tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(9):1137-1146.
- 作者简介:杨艺芳,女,汉族,籍贯:山东省威海市荣成市,生于:2002-03,职称:学生,本科学历,研究方向:心脑血管疾病;
- 通讯作者简介:徐明,女,汉族,籍贯:山东平邑,生于:1982-05,职称:副教授,研究生学历,研究方向:肿瘤机制研究。
- 课题名称:S100A9 对 VSMC 增殖、迁移和分化功能的影响,课题号:XJ2022ZR015。