

DOI: 10.13376/j.cbls/2022170

文章编号: 1004-0374(2022)12-1569-09

## S100蛋白家族在心血管疾病中的研究进展

姚佳丽<sup>1</sup>, 陈颖睿<sup>1</sup>, 蔡林倩<sup>1</sup>, 梁景岩<sup>1,2</sup>, 李洪亮<sup>1,2\*</sup>

(1 扬州大学转化医学研究院, 扬州 225001; 2 江苏省非编码RNA基础与临床转化重点实验室, 扬州 225001)

**摘要:** S100 蛋白家族的多个成员在人体血管组织以及心肌细胞内表达, 提示 S100 蛋白家族在心血管疾病中具有重要作用, 可能作为心血管疾病的诊断标志以及治疗靶点。其部分成员能够影响心肌细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  稳态, 影响线粒体的能量代谢和相关细胞的增殖、凋亡, 在动脉粥样硬化、肺动脉高压、心力衰竭等多种心血管疾病中作用明显。基于此, 该文对 S100 蛋白家族部分成员在心血管疾病中的作用进行综述, 旨在为心血管疾病的研究及诊治提供新方向。

**关键词:** S100 蛋白家族; 心血管疾病; 钙稳态

**中图分类号:** R54      **文献标志码:** A

## Advances in the study of S100 protein family in cardiovascular diseases

YAO Jia-Li<sup>1</sup>, CHEN Ying-Rui<sup>1</sup>, CAI Lin-Qian<sup>1</sup>, LIANG Jing-Yan<sup>1,2</sup>, LI Hong-Liang<sup>1,2\*</sup>

(1 Institute of Translational Medicine, Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China;

2 Jiangsu Key Laboratory of Experimental & Translational Non-coding RNA Research, Yangzhou 225001, China)

**Abstract:** Several members of the S100 protein family are expressed in human vascular tissues as well as in cardiomyocytes, suggesting they are of vital importance to cardiovascular diseases and may serve as diagnostic markers as well as therapeutic targets for cardiovascular diseases. Some of them are able to affect  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in cardiomyocytes, influence mitochondrial energy metabolism and related cell proliferation and apoptosis, playing significant roles in various cardiovascular diseases such as atherosclerosis, pulmonary hypertension, and heart failure. Based on this, this paper reviews the roles of some members of the S100 protein family in cardiovascular diseases, aiming to provide new directions for the research, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in the future.

**Key words:** S100 protein family; cardiovascular disease; calcium homeostasis

全球心血管疾病的发病率逐年增高, 已经成为威胁人类健康的危险因素。WHO 预测, 在 2030 年因心血管疾病而死亡的人数将高达 2 300 万<sup>[1]</sup>。大量研究数据表明, S100 蛋白家族参与心血管疾病的发生发展, 与高血压、炎症性疾病及患病后期产生的心肌细胞结构和功能的损害有关。

19 世纪中期, 相对分子质量近 10 000 Da 的 S100 蛋白家族被发现, 其最大特点是可以 100% 溶于饱和硫酸铵 (saturated ammonium sulfate, SAS), 故而将其命名为 S100<sup>[2-3]</sup>。该家族是拥有至少 25 种成员的具有 EF- 手型 (EF-handtype) 结构的  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白, 其中, S100A1~S100A18 等 21 种成员的

基因都位于染色体 1q21 区的一个基因簇<sup>[4]</sup>。此类蛋白主要表达于脊椎动物的多种组织器官, 并有一定的细胞特异性分布。目前, 已发现 S100 蛋白家族有多个成员, 它们可通过  $\text{Ca}^{2+}$  的调节及与靶蛋白相互作用发挥多种生物学功能。 $\text{Ca}^{2+}$  有很重要的生理功能, 它不仅可以作为第二信使, 也是许多酶的辅

收稿日期: 2022-03-28; 修回日期: 2022-05-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(82100413);  
江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目  
(2021111117116Y)

\*通信作者: E-mail: lihongliang0818@yzu.edu.cn; Tel:  
17851970913

酶。改变  $\text{Ca}^{2+}$  浓度可激发多种生理反应，而钙结合蛋白是  $\text{Ca}^{2+}$  执行生理功能过程中的非常关键的载体。S100 蛋白正是通过与  $\text{Ca}^{2+}$  结合后导致自身构象改变，暴露出与靶蛋白的结合位点，进而通过与相应的靶蛋白结合发挥生物学效应，例如调节细胞增殖、迁移和(或)侵袭、分化、凋亡、炎症、钙稳态和能量代谢，与多种心血管疾病的发生密切相关。

根据作用部位的差异，S100 蛋白可被分为仅在细胞内发挥作用、兼具细胞内外调节作用以及主要在细胞外产生效应的三个亚组。在细胞内，S100 蛋白可以通过与多种靶蛋白相互作用充当细胞内调节器，调节细胞活动，而细胞外的 S100 蛋白则通过与各类细胞因子相互作用，增强表面受体的活性，作为一种胞外信号蛋白产生效应。

本文将对该家族中部分成员的结构、生物学特点及其在动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征、肺动脉高压、心肌缺血再灌注损伤及心功能不全等五类心血管疾病的诊断和治疗中的作用进行综述。

## 1 S100蛋白与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性炎症性疾病，其发病过程较复杂，与氧化应激、炎症反应、细胞增殖迁移及血管钙化等病理过程密切相关，从目前的研究来看，A4、A8/A9、A11、A12 与 AS 有一定相关性。

A4 被证实参与血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型的调节，而在 AS 形成机制的经典观点中，VSMC 的异常表型被认为具有促 AS 的作用，收缩型 VSMC 向合成型 VSMC 转换，从中膜迁移到内膜、增殖和沉积基质蛋白，可引起斑块增厚。人们最早在 AS 中关注 A4 是由于其在猪 VSMC 的不同表型中差异表达，后续便有研究人员提出阐明 A4 的功能有助于了解 AS 的演变过程<sup>[5-6]</sup>。随着研究的深入，人们逐渐发现 A4 在 AS 斑块中的 VSMC 及 VSMC 来源的泡沫细胞中表达，可趋化 VSMC，促进其增殖迁移<sup>[7]</sup>。尽管 A4 是一种胞内钙通道蛋白，其仍可依赖晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation end products, RAGE) 激活 NF- $\kappa$ B 发挥胞外功能。阻断收缩型 VSMC A4 产生的胞内效应，即生理状态下的 A4 阻断可逆转 VSMC 向合成表型转换，降低其增殖活性<sup>[8]</sup>，可见 A4 通过影响 VSMC 的活动参与 AS 发展的全过程，而胞外 A4 可能是预防 AS 和再狭窄的新靶点。

A8/A9 蛋白在 AS 发展过程中起活跃中介因子的作用，并且在控制机体内炎症以及自身免疫的发生方面发挥关键作用。已有研究证实了中性粒细胞和单核细胞会对 AS 的发生发展产生较大影响，A8/A9 最初在 AS 中进行研究也是由于其被发现在这两种起核心作用的细胞中高表达<sup>[9]</sup>。血管壁受损后，一方面，由中性粒细胞和单核细胞等髓细胞分泌的 A8/A9 蛋白对入侵的病原体产生反应；另一方面，胞内释放的 A8/A9 也可作为胞外细胞因子激活细胞表面 RAGE/TLR4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 途径，激活内皮细胞、VSMC 和炎症细胞内信号转导通路<sup>[10]</sup>，诱导炎症因子和细胞黏附分子的转录和分泌，加重氧化应激和血管炎症反应。除中性粒细胞外，巨噬细胞的活动对 AS 的病程发展也起关键作用。有研究指出，AS 患者斑块内的巨噬细胞标记物表达水平的提升与其体内 A8/A9 的表达有较大相关性，同时 A8/A9 表达较高的患者，其巨噬细胞会较早的产生聚集效应<sup>[11]</sup>。2019 年，Ganta 等<sup>[12]</sup> 研究发现，A8/A9 在一定条件下能介导  $\text{Ca}^{2+}$  内流，诱导巨噬细胞向 M1 样表型转换，损害缺血组织血液运输和灌注恢复。另一项针对糖尿病患者的颈动脉斑块影像学分析指出，斑块的回声与 A8/A9 的表达水平呈较大相关性<sup>[13]</sup>，而斑块产生回声往往代表着其易损率较高。

对 A11 来说，尽管当下尚无研究明确其在 AS 中的具体作用，一些证据仍提示 A11 在炎症性疾病及血管钙化中的重要性。例如，研究表明循环 A11 可作为心肌炎和感染性心内膜炎的生物标志物<sup>[14]</sup>，其可由中性粒细胞释放至胞外，促进 IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的分泌，加重炎症反应。此外，A11 还在软骨细胞中表达，结合 RAGE 激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)/ 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 及内质网未折叠蛋白反应，可促进软骨细胞肥大分化，诱导血管钙化<sup>[15]</sup>；在动脉钙化的小鼠模型中，A11 也在主动脉高表达，这均提示 A11 参与血管钙化的过程，靶向 A11 有望延缓此病理过程，提高老年患者生活质量。最新的一项蛋白质组学及基因组学分析发现，A11 的释放与铁死亡导致的损伤相关分子模式有关，该过程近年来被认为是 AS 进展的关键，而降脂治疗对 A11 失调的高脂血症患者无效<sup>[16]</sup>，提示该蛋白可能在 AS 的无声的演变中发挥关键作用，并可能具有未被开发的治疗潜力，但目前仍需进一

步的研究以确定其是否是改善 AS 的有效临床靶点。

A12 又被称为 EN-RAGE, 最初在 AS 中受关注是由于其在 THP-1 巨噬细胞中的 mRNA 表达量在 AS 治疗后产生差异<sup>[17]</sup>, 目前被认为与 AS 的风险密切相关。首先, Scicali 等<sup>[18]</sup>研究发现, 伴有家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 的高脂血症患者 A12 血浆水平高于不伴有 FH 的患者。FH 患者持续的胆固醇负担又可能会增强 A12 的分泌, 加速脂肪条纹的形成, 促进脂肪条纹向“炎症条纹”的进展, 提示 A12 水平与 AS 早期高脂血症有关, 在调节血脂防治 AS 方面, A12 或许可成为潜在靶点。其次, 传统观念认为, A12 通过单核细胞和肥大细胞的招募和激活在血管炎症中发挥重要作用, 单核细胞作为促进 AS 发生发展的重要细胞, 可在 AS 病变部位释放 A12。而近年研究发现, A12 与人主动脉内皮细胞和巨噬细胞释放的清道夫受体 (如 CD36) 具有高亲和力, 二者相互作用在细胞内外均可产生效应。在胞外, A12 可上调 CD36 的表达, 并将 CD36 招募至细胞膜, 在 RAGE 通路的介导下, 将信号传至胞内, 促进血管炎症反应的发生<sup>[19]</sup>。A12 与 CD36 这种相互作用并促进其合成的能力表明, A12 可能在 AS 中发挥新的作用, 未来的研究重点或许可以放在 A12-CD36 轴的功能。最后, Farokhzadian 等<sup>[20]</sup>研究发现, 猝死患者的破裂动脉斑块中的 A12 有高表达现象, 其表达水平与患者病死率呈较大相关性; 同时, A12 的表达水平还与脉搏波速度呈正相关<sup>[21]</sup>, 而脉搏波速度是早期测量评价 AS 的仪器参数, 广泛应用于临床心血管事件的风险评估, 这表明 A12 很可能是冠心病治疗效果和疾病进展的潜在生物标志物。

对于 AS 来说, 由于 A8/A9 对促炎因子的诱导及在成熟巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞中的高表达, 因此被认为在炎症反应的调节和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成过程中发挥关键作用<sup>[2,22]</sup>, 其表达水平与斑块回声之间的关系又提示 A8/A9 可能在 AS 后期斑块的破裂过程中发挥作用, 进而影响到严重心血管事件的发生率, 因此在 AS 患者行体内 A8/A9 水平监测有望预防严重心血管事件的发生。A12 在促炎巨噬细胞中高表达<sup>[23]</sup>, 其结合 CD36 经 RAGE 通路不仅参与多种炎症的调控, 加速 AS 触发的成骨反应, 还可介导氧化应激参与 AS 的进程, 通过调节 A12-CD36 信号通路有望减轻炎症并减缓 AS。因此, A8/A9 及 A12 相对 A4 及 A11 与 AS 的发展更为相关, 两

者在 AS 中的相关分子机制尚不清晰, 相对 A8/A9 及 A12 还有较大发展空间。

## 2 S100蛋白与急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征, 包括急性 ST 段抬高性心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非 ST 段抬高性心肌梗死和不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP)。斑块破裂暴露内皮下胶原, 导致血小板活化、凝血级联反应及血栓形成。由于冠状动脉闭塞和 (或) 血栓远端栓塞进入冠状动脉微循环导致血流减少, 引发缺血性胸痛等症状<sup>[24]</sup>。最近的临床及实验数据均表明, A4、A6、A8/A9、A12 及 S100P 可能参与此病理过程。

A4 和 A6 的水平与 ACS 的发展有很大相关性, 并且可能与心绞痛进展至心肌梗死的分子机制有关。研究发现, 在 ACS 患者中, UAP 患者血浆 A4 和 A6 水平显著高于稳定型心绞痛患者。后续有心血管事件的患者基线 A4 水平明显高于无后续心血管事件的患者<sup>[25]</sup>, 即心血管事件的风险与血浆 A4 水平呈正相关。而 A6 已被证实与 ACS 的发展及其预后密切相关, A6 的血清水平及其在心肌细胞的表达量与心肌梗死面积相关, 且近几年研究发现, 过表达 A6 可通过减少心肌细胞凋亡、调节心肌肥厚及缩小梗死面积以改善左心室的收缩功能, 降低 ACS 患者死亡率<sup>[26]</sup>。

A8/A9 表达水平与 ACS 患者的预后密切相关, 其在 ACS 的研究起源于一项探究 A8/A9 水平与 AS 斑块易损性的研究<sup>[13]</sup>。随后一项临床研究测量了在冠状动脉事件发生后 24 h 内采集的 ACS 患者血浆中的 A8/A9 并进行分析, 发现 A8/A9 表达较高的患者发生心力衰竭 (heart failure, HF) 的风险显著高于表达较低的患者<sup>[27]</sup>。在动物实验中, A9 被阻断的小鼠梗死心肌中性粒细胞和单核细胞的浸润明显减少, 其心肌梗死面积也显著减小。该研究证实 A9 可刺激中性粒细胞和炎症单核细胞的产生和向缺血心肌的运输, 促进促炎环境的形成。在小鼠心肌缺血模型中, 短期靶向抑制胞外 A9 可抑制 RAGE 和 TLR4 信号, 减少局部炎症, 有利于心肌修复, 并可显著改善心功能和血流动力学参数<sup>[28]</sup>。另有研究表明, 在 ACS 患者病变远端冠状动脉血液中, 有血栓患者的 A8/A9 浓度明显高于无血栓患



者。A8/A9 水平与白细胞髓过氧化物酶显著相关,且可与活化的白细胞共定位<sup>[29]</sup>,这说明 A8/A9 的浓度升高与血栓形成有关,并可影响白细胞活化。

A12 由于其在 AS 斑块破裂部位释放而受到关注<sup>[6]</sup>,目前认为其水平对 STEMI 的诊断价值较高。在 ACS 患者中,STEMI 患者血浆 A12 水平在 30 min 内升高,并在症状出现后 1~2 h 达到峰值,且其表达水平比心肌肌钙蛋白 T 等其他心脏生物标志物的灵敏性和特异性高,尤其是在症状出现后的前 2 h 内,提示 A12 在 STEMI 早期诊断中的价值,临床上或可利用 A12 快速识别 STEMI 患者。与此同时,血浆 A12 峰值水平也被认为是 STEMI 术后 1 年预后的强有力预测因子<sup>[30]</sup>。

S100P 被认为参与血栓形成与心肌梗死,进而影响到 ACS 的发生率。其在 ACS 的研究起源于一项针对 ACS 患者的血清学分析,该研究发现 S100P 在 ACS 组的表达显著高于正常组及稳定型心绞痛组<sup>[31]</sup>,这表明 S100P 的表达水平有希望成为 ACS 的预测指标之一。另有研究发现 S100P 是急性心肌梗死病理学中的潜在相关基因,急性心肌梗死主要是由于 AS 斑块破裂和随后的血栓形成,血小板在 AS 和血栓形成的发生和发展中起着关键作用。血小板从巨核细胞前体继承其 mRNA 后, mRNA 的表达在其生命周期内保持不变,因此在 ACS 高危人群心肌梗死发生之前通过血小板基因表达谱很可能发现即将发生的 ACS 早期信号, S100P 便是其中的差异表达基因之一<sup>[32]</sup>。

ACS 涉及多组临床症状,在 ACS 患者中,基于 A4 的相关研究结果提示 A4 水平升高可能参与 ACS 中 UAP 的发病,并有希望成为治疗后心血管事件的预测指标;对 A6 的相关研究则提示 A6 可能是 ACS 中急性心肌梗死的潜在治疗靶点。A8/A9 已被多项研究证实参与血栓形成,这为开展 ACS 后续的相关研究提供了理论基础。在 STEMI 方面, A12 的水平相对其他蛋白及现有诊断标志物来说临床应用价值更高,可逐步向临床推广。而 S100P 虽有望对 ACS 进行早期预测,但其参与 ACS 的具体机制尚不清楚,相关研究仅停留在表面,另外其在诊断 ACS 方面的灵敏度与特异性还有待研究。

### 3 S100蛋白与肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种慢性进行性,以肺血管重塑和肺血管阻力持续增加为特征的复杂肺血管系统疾病,若不及时干

预将会演变为心功能不全,预后不良。其发病机制目前尚不清晰,而最近的证据表明, A1、A4、A12 或许可参与该病的发生。

A1 对血管内皮细胞的  $Ca^{2+}$  水平和一氧化氮 (NO) 生成的调节促使研究人员在肺血管系统中对其进行探索<sup>[33]</sup>,其不仅在肺 VSMC 和内皮细胞中高表达,表达量还被证实与肺血管的收缩舒张功能相关。同时,共聚焦免疫荧光显微镜显示 A1 与内皮细胞肌质网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶 (sarcolemmal endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA) 以及肌醇-3-磷酸受体 (inositol-1,4,5-triphosphate receptor, IP3R) 共定位。值得关注的是,敲除 A1 的小鼠最终会发展成 PAH,原因在于细胞内 A1 缺失会导致内皮细胞的功能障碍、NO 生成减少以及乙酰胆碱、缓激肽和凝血酶的反应异常,影响内源性血管舒张剂对血管舒张功能的调节,从而逐渐发展为 PAH<sup>[34]</sup>。人微血管内皮细胞中 A1 缺失限制血管 NO 生成,并会进一步导致因血管壁氧化酶活性增加引起的 NO/氧化还原失衡。从这个角度来看, A1 可以被视为一个新的治疗靶点,即通过恢复 NO/氧化还原平衡从而调节肺血管功能。

A4 首次在肺血管疾病中引起人们注意是由于 Ambarstumian 等构建了一只所有组织中过表达 A4 的转基因小鼠模型,在肺动脉观察到了类似血管从源性增生的变化<sup>[35]</sup>。在随后的研究中, A4 一方面被观察到在多种肺血管疾病中高表达,提示其有望作为肺血管疾病的诊断标志,另一方面其在胞外的表达增加可通过与 RAGE 相互作用刺激人肺 VSMC 的增殖和迁移<sup>[36]</sup>,导致肺血管壁增厚,管腔狭窄,促进 PAH 的形成。

A12 近两年才被发现在肺血管疾病中发挥作用,其生物学基础还是由于其在细胞内外对炎症细胞因子的趋化和对氧化应激的诱导<sup>[37-38]</sup>。它不仅在评估 AS 等炎症性疾病方面具有重要临床价值,其在血浆中的浓度还是慢性肺部疾病的新兴生物标志物<sup>[39]</sup>。Tzouvelekis 等<sup>[38]</sup>研究发现,特发性肺纤维化患者血浆 A12 的浓度升高与其不良预后有关,并且与对照组相比, PAH 患者外周单核细胞中 A12 的表达上调。该研究还表明, A12 是一个强有力的 PAH 死亡率的预测因子,这与中央动脉血流动力学或心室肌充血无关,而应把其看作 PAH 患者的表型特征和预测疾病进展的生物标志物。

由上可见,在 PAH 发生过程中, A1 可通过影响内皮细胞功能调节肺血管收缩及舒张,生理情况

下对 A1 进行调节或许对于预防 PAH 有一定价值; A12 不仅在促炎巨噬细胞中高表达, 在肺 VSMC 中也高表达, 并可介导肺 VSMC 功能障碍<sup>[40]</sup>; 而 A4 在此过程中涉及通路特异性不强, 相关理论依据及研究相对较少。因此, 从当前的证据来看, A1 与 A12 相较 A4 更易参与 PAH 的发生。然而, 尽管 A12 在 PAH 的应用前景很大, 目前仍需要进一步的临床研究来招收具有明显 PAH 特征的患者, 以充分阐明 A12 作为 PAH 进展和治疗的生物标志物的作用。

#### 4 S100蛋白与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注(myocardial ischemia-reperfusion, MI/R) 损伤是临床上存在的重大问题, 目前尚无有效的治疗方法<sup>[41]</sup>。其发生是一个复杂的过程, 涉及线粒体功能障碍、氧化应激及炎症过度激活等重要分子机制, 目前对于其各类机制之间的相互作用情况仍不清楚, 而 A1、A8/A9 被认为与 MI/R 的调节有关。

A1 在 MI/R 损伤中起保护作用, 是手型结构蛋白中的最大亚群, 由两个对称的二聚体构成。其在 MI/R 损伤发病机制中的作用受到广泛关注起始于其在心肌长时间缺血和再灌注后的易位<sup>[42]</sup>。作为细胞功能的调控蛋白, 其功能涵盖细胞骨架动力学、Ca<sup>2+</sup> 动力学以及细胞增殖和存活分化等, 它对心脏代谢和线粒体功能的有益作用为其在 MI/R 损伤中的保护作用奠定了基础。心肌细胞特异性 A1 过表达的大鼠离体 MI/R 后表现出了优越的血流动力学恢复, 左心室功能明显优于对照组, 并且 A1 过表达组大鼠心肌促凋亡因子表达水平下降, 表明其坏死组织减少<sup>[43]</sup>。另外, 氧化应激为 MI/R 损伤的重要机制之一, 而 A1 的过表达被证实具有抗氧化应激的作用<sup>[44]</sup>。

一项转录组学分析发现 A8/A9 是 MI/R 损伤中起关键作用的早期分子<sup>[45]</sup>。该研究表明, A8/A9 可以通过 TLR4/ERK 介导的 PGC-1 $\alpha$ /NRF1 抑制线粒体复合体, 导致线粒体呼吸功能障碍, 同时放大炎症反应, 加剧 MI/R 损伤。为了探讨 A8/A9 水平与心血管不良事件的临床相关性, 该研究组评估了急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入(post-percutaneous coronary intervention, PCI) 术后血清 A8/A9 水平的动态变化, 发现 PCI 术后一天体内 A8/A9 水平较高的患者更易发生心血管不良事件, 提示 A8/A9 可作为早期预测生物标志物。然而, 另有研究提出,

A8/A9 预处理的培养基可改变间充质干细胞相关基因的表达, 增强其免疫调节和组织修复的功能以改善 MI/R 损伤后的左心室收缩功能<sup>[46]</sup>, 这表明 A8/A9 对 MI/R 损伤有一定的治疗作用。

A1 在心肌细胞中表达丰富, 参与线粒体代谢并介导发挥抗氧化应激的作用。在生理情况下过表达 A1 明显改善 MI/R 损伤后的心肌功能, 这些生物学特性一方面提示 A1 可能参与 MI/R 损伤的关键细胞内环节, 另一方面表明提升体内 A1 水平对预防及治疗 MI/R 损伤的临床药物开发具有重要价值。A8/A9 对 MI/R 损伤的作用褒贬不一, 究竟是 A8/A9 在 MI/R 损伤中的不同阶段确实存在调节的平衡点以产生双重作用, 还是只发挥有利作用, 仅在疾病发生时升高来保护机体尚不清楚。

#### 5 S100蛋白与心功能不全

心功能不全是由于各种原因造成心肌的收缩功能下降, 使心脏前向性排血量减少, 造成血液淤滞在体循环或肺循环而产生心悸、气短等症状, 其发展到末期便会演变成 HF。HF 在现代被认为是一种流行病, 是一种多因素系统性疾病, 在心脏损伤后, 其神经体液机制和细胞分子机制被激活, 随后结构发生改变, 而 A1、A8/A9 在此过程中扮演重要角色。

A1 在心肌细胞中表达最丰富, 是心肌细胞收缩性的关键调节蛋白。一项对 HF 患者左心室样本的分析显示 A1 水平显著降低, 该研究提供的数据首次表明 A1 在病态心肌细胞中的差异表达<sup>[47]</sup>, 也为后续在心肌病中开展 A1 相关研究奠定了基础。首先, 在影响心肌细胞钙稳态方面, A1 和受磷蛋白复合物通过 Ca<sup>2+</sup> 依赖的方式相互作用, 进一步激活了肌质网钙泵, 最终提升肌质网的 Ca<sup>2+</sup> 摄取功能。同时, A1 通过增强收缩期和舒张期的雷诺定受体 2(ryanodine receptor 2, RYR2) 活性, 不但能减少舒张期钙漏, 还能促进收缩期细胞 Ca<sup>2+</sup> 的释放, 从而增强整体的心肌收缩力<sup>[34,43]</sup>, 在心功能不全的早期, 增加心脏泵血量起到一定代偿作用。其次, A1 在细胞间的作用靶点为肌联蛋白, 其 PEVK 结构域含有谷氨酸、赖氨酸、脯氨酸和缬氨酸残基, 在 Ca<sup>2+</sup> 的介导作用下, A1 与肌联蛋白的 PEVK 结构域相互作用并调节肌肉收缩功能, 此作用对于预防心肌僵硬具有较大意义<sup>[48]</sup>。最后, 在大多数临床心脏疾病的终期均会产生不同程度的 HF, 其会造成人体内多种组织功能以及结构的损伤<sup>[49]</sup>。有研究证实, 在 HF 末期, 心肌细胞中 A1 蛋白水平下降, 且 A1 敲



除后会加速动物 HF 的发展<sup>[50]</sup>。此外, ROS 的产生在 HF 过程中也发挥重要作用, 而 A1 的过表达可逆转氧化应激诱导的心肌细胞损伤<sup>[44]</sup>, 这表明 A1 是一种保护因子, 可对抗 HF 引起的心肌损伤。然而, 另有研究指出, 通过转录因子 CTCF 抑制 A1 可上调 RYR2, 从而抑制心肌细胞内质网应激和凋亡<sup>[51]</sup>, 这表明 A1 在此过程中是一损伤因素, 不过, 此研究针对的是儿童 HF, 目前对于 A1 在成人和儿童体内的作用差异还尚不清楚。

A8/A9 首次涉及心肌组织的研究是在一项心脏移植活检中对巨噬细胞表型的评估<sup>[52]</sup>, 后续便逐渐被认为与心血管事件风险增加有关。其在心功能不全中也具有巨大的影响意义, 特别是在因败血症所造成的心血管功能损伤的情况下。A8/A9 缺陷的小鼠在一定程度上可以免受内毒素介导的心功能受损, 其特征为射血指标的升高。在其心肌部位输注脂多糖能够增加 RAGE 通路的活性, 促进  $\text{Ca}^{2+}$  结合 A8/A9<sup>[53]</sup>, 而胞外 A8/A9 蛋白的缺失能够切断 RAGE 通路, 降低  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 从而阻断由钙超载导致的心肌细胞损伤, 提升射血水平, 还能下调细胞因子的表达, 降低炎症细胞浸润<sup>[53]</sup>, 以此来减轻炎症介质对心肌细胞的损伤, 提高心输出量, 改善心功能。

与其他 S100 蛋白相比, A1 由于其 PEVK 结构域、与 RYR2 的相互作用及在心肌细胞上的高表达, 与心功能不全的关系较其他蛋白更为密切<sup>[34,48]</sup>。根据以上 A1 相关研究结果来看, 究竟是研究群体的差异还是 A1 确实能够在其中产生双重作用还需要进一步研究加以证实。尽管还存在一定的不确定性, A1 的基因靶向治疗目前正在向临床试验方向发展, 因为其可改善缺血性 HF 后的心肌收缩功能。而 A8/A9 虽也参与心功能不全, 其涉及通路并不具有特异性, A8/A9 相关制剂也未投入临床试验, 现存的研究仅提示 A8/A9 可能成为改善心脏功能和降低 HF 严重程度的潜在治疗靶点。

## 6 讨论与结论

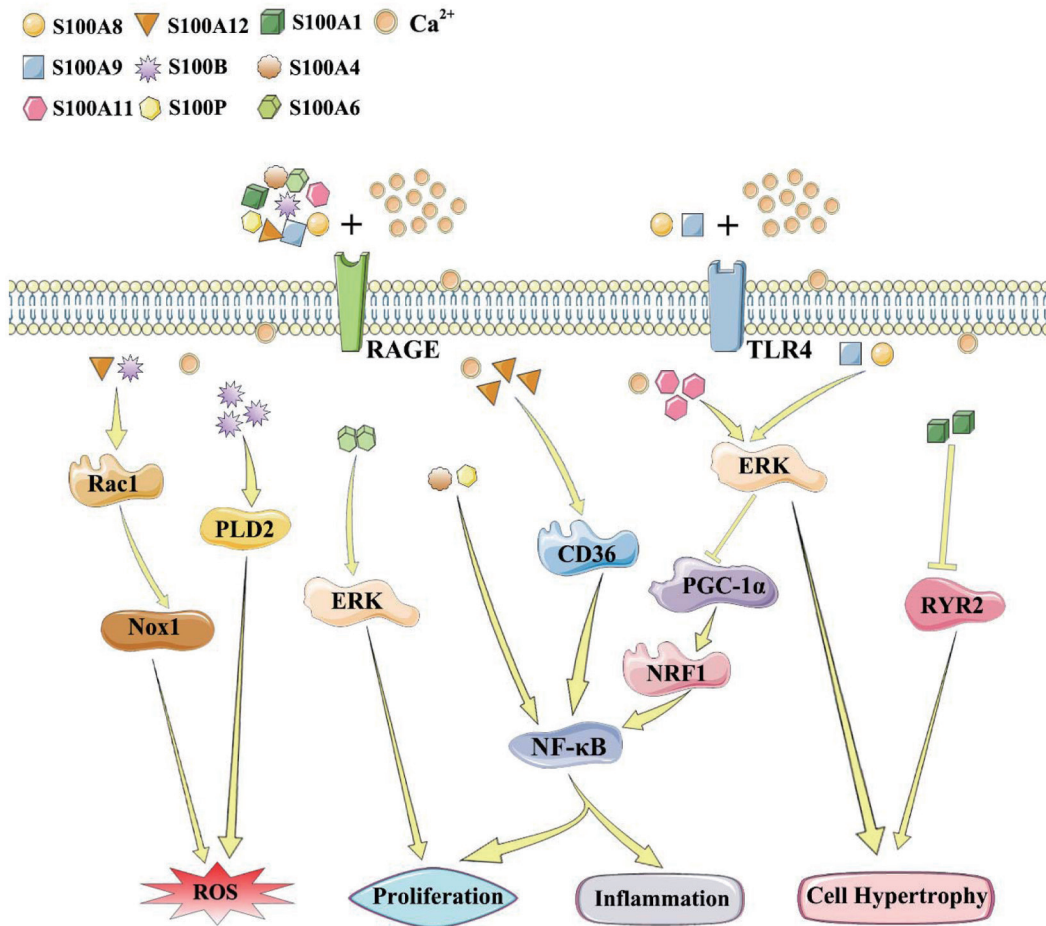
从目前的研究来看, S100 蛋白家族中的 A1、A4、A8/A9 及 A12 与心血管疾病相关性较大, A6、A11 及 S100P 在心血管疾病方面的研究虽不多, 但已初露锋芒。S100B 被认为参与脑血管疾病的发生, 可在脑缺血期间的小胶质细胞中大量表达, 通过 NF- $\kappa$ B 促进小胶质细胞 M1 的极化和迁移, 加重脑缺血<sup>[54]</sup>, 而 A2、A3 等其他 A 族成员的相关研究大部分都局限于肿瘤方向, 这些蛋白在心血管疾病

中的作用还有待探索。

除了上文所述蛋白, S100 蛋白家族中未在心血管疾病方面研究的成员绝大部分都有可能参与心血管疾病的发生, 它们之间的一些共性赋予了它们这个功能。首先, S100 蛋白这种能与不同靶蛋白结合的特性使其表现出广泛的细胞内外的活性, 它们能充当胞内  $\text{Ca}^{2+}$  传感器, 并通过连接一系列膜受体传递  $\text{Ca}^{2+}$  信号, 而  $\text{Ca}^{2+}$  本身及其介导的多条信号通路参与多种细胞活动及心、脑等重要器官功能的维持。另一方面, 它们在结构及功能上有一定交叉性, 例如都可作为配体结合 RAGE 激活其各条下游通路, 而 RAGE 是多种内源性配体的模式识别受体, 其激活与 ROS 的生成、NF- $\kappa$ B 激活及促炎细胞的活化有关。已有研究证实损伤的内皮细胞、AS 斑块中的 VSMC 及活化的促炎细胞均高表达 RAGE<sup>[56]</sup>, 这说明 RAGE 与其配体的相互作用对于启动和维持各种心血管疾病的病理过程至关重要, 图 1 总结了 S100 蛋白在各类病理过程中涉及的信号通路。

在某些条件下, 部分 S100 成员由于其独特的结构、功能特点及表达部位的不同各有侧重地参与不同类型的心血管疾病, 相关内容已如上文所述, 而 A4 虽也参与心血管疾病的发生, 但由于其广泛的生物学作用, 相比之下特异性不强。

当然, S100 蛋白家族在为心血管疾病的诊治带来新思路的同时也带来了新的挑战。例如 A1 所衍生出来的问题, 这类蛋白应用于不同年龄阶段人体是否均会产生相反的效应还需更加接近人体的模型加以验证, 是年龄差异导致身体状态变化, 使某些蛋白上游转录因子的突变改变了 S100 蛋白的某些性质及其产生的后续效应, 还是蛋白本身在同种疾病的不同病理过程及相关通路中产生了相反的效应还有待研究, 对相关分子机制的探索不仅能明确 A1 在心脏功能中的具体作用, 还有助于将理论成果转化至临床实践。又如由针对 A8/A9 的研究衍生出来的问题, 这类蛋白作用于某种心血管疾病时是否存在其调节的平衡点从而能产生双重作用, 能否通过控制该平衡点达到改善, 甚至逆转疾病进程的效果。由于 A8/A9 参与炎症、氧化应激、血栓形成等多种心血管疾病的共性病理进程, 若能找到其调控疾病的平衡点或许能为多类心血管疾病提供全新分子靶标。此外, 一类临床疾病通常合并其他危险因素和疾病, 即便开发出了临床药物, 在用药方面也存在差异, 并且, 如何保证其能够靶向目标疾病而不对其他危险因素和疾病产生促进效应, 若需要



S100蛋白在细胞外与Ca<sup>2+</sup>结合后, 与细胞表面受体RAGE和TLR4相互作用激活细胞内相关反应, A12通过RAGE激活Rac1与Nox1结合, S100B通过PLD2, 一起介导ROS的产生; A6、A4及S100P分别激活ERK和NF-κB通路促进细胞增殖; A1抑制RYR2, A11激活ERK通路, 共同促进细胞肥大; A8/9激活ERK/PGC-1α/NRF1通路, A12上调CD36的表达, 共同促进炎症反应的发生。

图1 S100蛋白介导的生物学效应示意图

构建载体又如何在保证疗效的情况下尽可能消除其免疫原性仍是一大挑战。在诊断标志物方面, 一方面需要投入精力将相关临床前发现转化到临床试验, 另一方面则需要招募更加具有疾病特征的患者开展临床研究。

综上所述, S100蛋白已被确定为多种心血管疾病的关键参与者, A4、A8/A9、A11及A12可通过调节VSMC增殖迁移、激活氧化应激及血管炎症反应促进AS的发生发展, 而AS斑块破裂及后期血栓形成又为ACS发生的重要前提, A4、A6、A8/A9、A12及S100P可通过影响炎症环境的形成、梗死心肌的面积及血小板生命周期活动参与相关病理过程; 此外, A1、A4及A12通过调节肺血管功能参与PAH的演变; A1、A8/A9通过影响心肌细胞线粒体功能、炎症反应及钙超载参与心肌MI/R

损伤及心功能不全的发展。因此, 阐明S100蛋白在这些疾病的病理生理过程中的作用机制, 可能有助于为多种心血管疾病的预防、诊断、治疗及预后判断提供新的方向。未来的研究可集中在验证已在心血管领域研究过的S100蛋白作为早期疾病检测和预后的生物标志物, 探索未在该领域开展过研究的其他家族成员的潜在影响, 以及寻找靶向S100蛋白治疗心血管疾病的新策略。

[参 考 文 献]

[1] NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet*, 2018, 392: 1072-88  
 [2] Wang S, Rui S, Wang Z, et al. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol*, 2018, 9: 1298  
 [3] Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at

- the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 828354
- [4] Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J*, 2006, 396: 201-14
- [5] Brisset AC, Hao H, Camenzind E, et al. Intimal smooth muscle cells of porcine and human coronary artery express S100A4, a marker of the rhomboid phenotype *in vitro*. *Circ Res*, 2007, 100: 1055-62
- [6] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture. *J Immunol*, 2009, 183: 593-603
- [7] Nagata M, Minami M, Yoshida K, et al. Calcium-binding protein S100A4 is upregulated in carotid atherosclerotic plaques and contributes to expansive remodeling. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e016128
- [8] Chaabane C, Heizmann CW, Bochaton-Piallat ML. Extracellular S100A4 induces smooth muscle cell phenotypic transition mediated by RAGE. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 2144-57
- [9] Ehlermann P, Eggers K, Bierhaus A, et al. Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5: 6
- [10] Zhong X, Xie FW, Chen L, et al. S100A8 and S100A9 promote endothelial cell activation through the RAGE-mediated mammalian target of rapamycin complex 2 pathway. *Mol Med Rep*, 2020, 22: 5293-303
- [11] Mizobuchi H, Yamakoshi S, Omachi S, et al. The accumulation of macrophages expressing myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in the spleen of BALB/cA mice during infection with *Plasmodium berghei*. *Exp Parasitol*, 2014, 138: 1-8
- [12] Ganta VC, Choi M, Farber CR, et al. Antiangiogenic VEGF 165b regulates macrophage polarization via S100A8/S100A9 in peripheral artery disease. *Circulation*, 2019, 139: 226-42
- [13] Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, et al. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97: 82-90
- [14] Andrés Cerezo L, Hulejová H, Šumová B, et al. Pro-inflammatory S100A11 is elevated in inflammatory myopathies and reflects disease activity and extramuscular manifestations in myositis. *Cytokine*, 2019, 116: 13-20
- [15] Panda DK, Bai X, Sabbagh Y, et al. Defective interplay between mTORC1 activity and endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response in uremic vascular calcification. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314: 1046-61
- [16] Uyy E, Suica VI, Boteanu RM, et al. Regulated cell death joins in atherosclerotic plaque silent progression. *Sci Rep*, 2022, 12: 2814
- [17] Hasegawa T, Kosaki A, Kimura T, et al. The regulation of EN-RAGE (S100A12) gene expression in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*, 2003, 171: 211-8
- [18] Scicali R, Pino AD, Urbano F, et al. Analysis of S100A12 plasma levels in hyperlipidemic subjects with or without familial hypercholesterolemia. *Acta Diabetol*, 2019, 56: 899-906
- [19] Tondera C, Laube M, Pietzsch J. Insights into binding of S100 proteins to scavenger receptors: class B scavenger receptor CD36 binds S100A12 with high affinity. *Amino Acids*, 2017, 49: 183-91
- [20] Farokhzadian J, ShahrBabaKi PM, BaGheri V. S100A12-CD36 axis: a novel player in the pathogenesis of atherosclerosis? *Cytokine*, 2019, 122: 154104
- [21] Di Pino A, Urbano F, Scicali R, et al. 1 h postload glycemia is associated with low endogenous secretory receptor for advanced glycation end product levels and early markers of cardiovascular disease. *Cells*, 2019, 8: 910
- [22] Zhu Q, Wang J, Ma J, et al. Changes in inflammatory factors in the Brown Norway rat model of food allergy. *BMC Immunol*, 2021, 22: 8
- [23] Singh H, Rai V, Agrawal DK. Discerning the promising binding sites of S100/calgranulins and their therapeutic potential in atherosclerosis. *Expert Opin Ther Pat*, 2021, 31: 1045-57
- [24] Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. *J Intensive Care Med*, 2015, 30: 186-200
- [25] Yang L, Song L, Ma DF, et al. Plasma S100A4 level and cardiovascular risk in patients with unstable angina pectoris. *Biomark Med*, 2019, 13: 1459-67
- [26] Mofid A, Newman NS, Lee PJH, et al. Cardiac overexpression of S100A6 attenuates cardiomyocyte apoptosis and reduces infarct size after myocardial ischemia-reperfusion. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e004738
- [27] Marinkovi G, Larsen HG, Yndigejn T, et al. Inhibition of pro-inflammatory myeloid cell responses by short-term S100A9 blockade improves cardiac function after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2019, 40: 2713-23
- [28] Bo C, Miller AL, Rebelatto M, et al. S100A9 induced inflammatory responses are mediated by distinct damage associated molecular patterns (DAMP) receptors *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2015, 10: e0115828
- [29] Sakuma M, Tanaka A, Kotooka N, et al. Myeloid-related protein-8/14 in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 25-31
- [30] Zhang X, Cheng M, Gao N, et al. Utility of S100A12 as an early biomarker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 747511
- [31] Cai XY, Lu L, Wang YN, et al. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. *Atherosclerosis*, 2011, 217: 536-42
- [32] Gobbi G, Carubbi C, Tagliazucchi GM, et al. Sighting acute myocardial infarction through platelet gene expression. *Sci Rep*, 2019, 9: 19574



- [33] Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, et al. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res*, 2005, 96: 442-50
- [34] Rohde D, Busch M, Volkert A, et al. Cardiomyocytes, endothelial cells and cardiac fibroblasts: S100A1's triple action in cardiovascular pathophysiology. *Future Cardiol*, 2015, 11: 309-21
- [35] Ambartsumian N, Klingelhöfer J, Grigorian M, et al. Tissue-specific posttranscriptional downregulation of expression of the S100A4(mts1) gene in transgenic animals. *Invasion Metastasis*, 1998, 18: 96-104
- [36] Song ZH, Wang HM, Liu M, et al. Involvement of S100A4/Mts1 and associated proteins in the protective effect of fluoxetine against MCT-induced pulmonary hypertension in rats. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81: 1077-87
- [37] Zhao P, Wu M, Yu H, et al. Serum S100A12 levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med*, 2013, 61: 861-6
- [38] Tzouveleki A, Herazo-Maya JD, Ryu C, et al. S100A12 as a marker of worse cardiac output and mortality in pulmonary hypertension. *Respirology*, 2018, 23: 771-9
- [39] Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*, 2020, 6: 31
- [40] Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867: 118677
- [41] Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner. *Sci Bull*, 2021, 66: 1669-83
- [42] Brett W, Mandinova A, Remppis A, et al. Translocation of S100A1 calcium binding protein during heart surgery. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284: 698-703
- [43] Jungi S, Fu X, Segiser A, et al. Enhanced cardiac S100A1 expression improves recovery from global ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11: 236-45
- [44] Yang MM, Xiao ZG, Chen ZL, et al. S100A1 is involved in myocardial injury induced by exhaustive exercise. *Int J Sports Med*, 2022, 43: 444-54
- [45] Li YL, Chen BY, Yang XY, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury. *Circulation*, 2019, 140: 751-64
- [46] Chen TJ, Yeh YT, Peng FS, et al. S100A8/A9 enhances immunomodulatory and tissue-repairing properties of human amniotic mesenchymal stem cells in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11175
- [47] Remppis A, Greten T, Schäfer BW, et al. Altered expression of the Ca<sup>2+</sup>-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1313: 253-7
- [48] Sun B, Kekeney-Huskey PM. Molecular basis of S100A1 activation and target regulation within physiological cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 77
- [49] Yang WK, Tu HJ, Tang K, et al. Reynoutrin improves ischemic heart failure in rats via targeting S100A1. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 703962
- [50] Santos AL, Soares MG, Medeiros LS, et al. Identification of flavonoid-3-O-glycosides from leaves of *Casearia arborea* (Salicaceae) by UHPLC-DAD-ESI-HRMS/MS combined with molecular networking and NMR. *Phytochem Anal*, 2021, 32: 891-8
- [51] Zeng Z, Huang NN, Zhang YD, et al. CTCF inhibits endoplasmic reticulum stress and apoptosis in cardiomyocytes by upregulating RYR2 via inhibiting S100A1. *Life Sci*, 2020, 242: 117158
- [52] Mues B, Brisse B, Steinhoff G, et al. Diagnostic assessment of macrophage phenotypes in cardiac transplant biopsies. *Eur Heart J*, 1991, 12 Suppl D: 32-5
- [53] Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*, 2007, 13: 1042-9
- [54] Zhou SJ, Zhu WQ, Zhang Y, et al. S100B promotes microglia M1 polarization and migration to aggravate cerebral ischemia. *Inflamm Res*, 2018, 67: 937-49
- [55] Xiao X, Yang C, Qu SL, et al. S100 proteins in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 293-304
- [56] Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 37