



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

钙结合蛋白 S100A12 在急性感染性疾病中应用价值的研究进展

周晓莲, 王雪, 李多

【摘要】 近年来, 急性感染性疾病的新生物学标志物不断被发现, 其中钙结合蛋白 S100A12 主要在外周血细胞中表达, 是一种炎症反应蛋白, 也是钙结合蛋白 S100 家族的重要成员。钙结合蛋白 S100A12 检测方法简单、方便、快捷, 在急性感染性疾病尤其是败血症、脓毒症、细菌性肺炎的鉴别诊断、严重程度评估、治疗等方面具有较高的临床应用价值, 可作为急性感染性疾病的新生物学标志物。本文主要综述了钙结合蛋白 S100A12 在急性感染性疾病中的应用价值, 以期为提高临床急性感染性疾病诊治水平提供参考。

【关键词】 感染性疾病; 炎症; S100 蛋白质类; 钙结合蛋白 S100A12; 综述

【中图分类号】 R 51 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.09.003

周晓莲, 王雪, 李多. 钙结合蛋白 S100A12 在急性感染性疾病中应用价值的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (9): 9-13. [www.syxnf.net]

ZHOU X L, WANG X, LI D. Research progress on application value of calcium binding protein S100A12 in acute infectious diseases [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (9): 9-13.

Research Progress on Application Value of Calcium Binding Protein S100A12 in Acute Infectious Diseases ZHOU Xiaolian, WANG Xue, LI Duo

The Second Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: LI Duo, E-mail: sclzliduo@163.com

【Abstract】 Novel biomarkers of acute infectious diseases are continuously found in recent years, thereinto calcium binding protein S100A12 is one kind of inflammatory response proteins, which mainly exist in the human peripheral blood cells and being an important member of calcium binding protein S100 family. Detection method of calcium binding protein S100A12 is simple, convenient and fast, moreover calcium binding protein S100A12 has relatively high application value in the differential diagnosis, severity assessment and treatment of acute infectious diseases especially in septicemia, sepsis and bacterial pneumonia, which may be one of novel biomarkers of acute infectious diseases. This paper mainly reviewed the application value of calcium binding protein S100A12 in acute infectious diseases, in order to improve the clinical diagnostic and therapeutic level.

【Key words】 Infectious diseases; Inflammation; S100 proteins; Calcium binding protein S100A12; Review

白细胞计数、中性粒细胞计数、白介素 6 (IL-6)、白介素 8、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 等是临床诊断及鉴别诊断感染、评估感染严重程度、预测感染患者预后的常用生物学标志物^[1], 近年来一些新的炎性标志物被不断发现, 如血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、可溶性髓系细胞表达触发受体 1 (sTREM-1)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)、脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP)、钙结合蛋白 S100 家族等^[2-3]。钙结合蛋白 S100A12 是钙结合蛋白 S100 家族的重要成员, 主要在外周血细胞中表达, 在急性感染性疾病的鉴别诊断、严重

程度评估等方面具有重要价值。本文主要综述了钙结合蛋白 S100A12 在急性感染性疾病中的应用价值, 以期为提高临床急性感染性疾病诊治水平提供参考, 现报道如下。

1 钙结合蛋白 S100A12 的生物学特性

1.1 钙结合蛋白 S100A12 的结构 1965 年 MOORE 首次于牛脑中发现钙结合蛋白 S100A12, 1995 年 GUIGNARD 分别于猪、狗、牛身上发现钙结合蛋白 S100A12^[4]。钙结合蛋白 S100A12 由 92 个氨基酸组成, 相对分子量为 10 575, 是一种新型胞外晚期糖基化终产物结合蛋白受体 (en-RAGE)^[5], 因其作为钙结合蛋白 S100 家族中的低分子量酸性钙结合蛋白并能溶解于中性 100% 硫酸铵而得名^[6]。目前, 已发现钙结合蛋白 S100 家族有 25 个成员, 包括钙结合蛋白 S100A1~S100A13、钙结合蛋白 S100B、钙结合蛋白 S100C、钙结合蛋白 S100P、钙结合蛋白 3、毛透明蛋白^[7]、钙结合蛋白 S100Z、钙结

646000 四川省泸州市, 西南医科大学附属医院呼吸与危重症医学二科

通信作者: 李多, E-mail: sclzliduo@163.com

合蛋白 S100G、钙结合蛋白 S100A14~S100A16; 钙结合蛋白 S100 家族成员的序列同源性介于 16%~98% 之间, 大部分由 1q21 严格定义区域内的基因编码, 但钙结合蛋白 S100B、S100G、S100P、S100Z 的基因编码区则分别位于 21、X、4、5 号染色体。研究表明, 钙结合蛋白 S100 家族成员的结构差异不大, 但生物学作用却大不相同^[8]: 钙结合蛋白 S100 家族成员均包含两个由链接区分隔的 EF 手型(螺旋-环-螺旋)钙离子结合区, 链接区及 C 端扩展区是 S100 蛋白家族中变化最大的结构, 每个 EF 手型钙离子结合区均能结合 1 个 Ca^{2+} 并在结合 Ca^{2+} 后发生构象变化、在 C 端结构域形成凹形疏水面及目标识别点, 进而与多种特定蛋白或目标肽进行选择性的相互作用; 钙结合蛋白 S100 家族成员主要以抗平行异二聚体和同二聚体的形式存在于细胞中, 并通过与 Ca^{2+} 及靶蛋白相互作用而调节细胞功能, 同时其作为 Ca^{2+} 相关信号转导递质会在胞外刺激下发生亚细胞结构变化^[6, 9]。

1.2 钙结合蛋白 S100A12 的表达 钙结合蛋白 S100A12 主要表达于中性粒细胞胞质及单核细胞样细胞, 部分结构细胞如内皮细胞、上皮细胞及平滑肌细胞可见钙结合蛋白 S100A12 表达, 健康个体部分器官组织如脾、肺可见钙结合蛋白 S100A12 表达。研究证实, 钙结合蛋白 S100A12 是一种潜在的炎性标志物, 对细菌性感染尤其是严重细菌性感染具有较高的鉴别诊断价值^[10]; 脂多糖 (LPS) 诱导的革兰阴性菌感染的单核细胞样细胞 S100A12 基因表达水平明显升高, 其中经 10 $\mu\text{g/L}$ LPS 刺激可使 S100A12 基因表达水平达峰值^[11]; 人静脉注射 LPS 3 h 后钙结合蛋白 S100A12 水平达峰值 (60 $\mu\text{g/L}$), 24 h 后恢复到基线水平^[8-9], 但可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 水平则不受静脉注射 LPS 的影响^[12]。HOU 等^[10] 研究表明, 细菌性肺炎患者钙结合蛋白 S100A12 基因表达水平明显升高且钙结合蛋白 S100A12 基因表达水平与其他炎性标志物如白细胞计数、中性粒细胞、C 反应蛋白、红细胞沉降率等均呈正相关, 因此钙结合蛋白 S100A12 与上述炎性标志物联合检测有助于提高细菌性肺炎的诊断准确率。

1.3 钙结合蛋白 S100A12 的致炎机制 一项脓毒症大鼠模型研究发现, 钙结合蛋白 S100A12 与钙调素激酶 II、蛋白激酶 C (PKC)、磷脂酶 C (PLC)、钙调节和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等的 Ca^{2+} 结合后可激活并参与多种信号转导通路^[13]; 此外, 钙结合蛋白 S100A12 还具有趋化活性, 可直接作为炎性细胞的趋化因子和活化因子而增强细胞炎性反应^[14-15]。既往多项研究证实, 晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 是钙结合蛋白 S100A12 的唯一受体, 其主要分布于血管内皮细胞、单核-巨噬细胞、平滑肌细胞等细胞表面^[16], 钙结合蛋白 S100A12 作为 RAGE 的促炎配体可通过与 RAGE 相互作用而引发炎性反应, 并可通过趋化中性粒细胞、单核-巨噬细胞等在炎症部位聚集及激活细胞内信号级联反应等^[14] 而介导白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、核因子 κB (NF- κB) 等促炎因子的产生^[17], 诱发氧化应激反应等^[18]。MORBINI 等^[19] 研究证实, 正常肺组织可见晚期糖基化终产物 (AGEs) 低表达, 其受体 RAGE 在细支气管上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞、巨噬细胞及部分内皮

细胞中呈低表达, 肺部炎症及与肺有关的所有病理改变组织细胞中均可见 AGEs 及其受体 RAGE 过度表达, 同时多形核粒细胞及单核细胞样细胞中钙结合蛋白 S100A12 表达水平升高, 而炎症刺激可激活细胞膜上 RAGE 并使其与钙结合蛋白 S100A12 结合, 继而使钙结合蛋白 S100A12 与白细胞整合素 Mac-1、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 及 CD11c/CD18 等递质相互作用, 促进炎性细胞趋化、聚集并参与炎症的发生发展^[14-15]。

2 钙结合蛋白 S100A12 的检测方法

钙结合蛋白 S100A12 的检测方法主要包括酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和放射免疫分析法 (RIA), 其中 RIA 需放射性示踪剂, 而 ELISA 则不需放射性示踪剂且较 RIA 更敏感^[20], 目前双抗夹心 ELISA 是应用最广泛、最普遍的钙结合蛋白 S100A12 检测方法。研究表明, 通过 ELISA 可在经 50 pmol/L LPS 刺激 24 h 后的细胞溶解液中检测到 50 pmol/L 的钙结合蛋白 S100A12, 但在 LPS 或 TNF- α 刺激的细胞上清液中则无法检测到钙结合蛋白 S100A12^[11]; 经 ELISA 测定的钙结合蛋白 S100A12 参考范围为 15~800 $\mu\text{g/L}$, 变异系数约为 6.0%, 但钙结合蛋白 S100A12 低于 10 $\mu\text{g/L}$ 时 ELISA 标准化变异系数则升高为 20.0%, 变异范围为 8.4%~31.0%^[21]。需要注意的是, 以下几种情况会干扰钙结合蛋白 S100A12 检测结果准确性: (1) 钙结合蛋白 S100A12 与 sRAGE 形成配合物; (2) 钙和肝素的影响^[21]; (3) ELISA 试剂盒之间的差异^[22]。因此, 标准化的方法和可靠一致的 ELISA 试剂盒是保证钙结合蛋白 S100A12 检测结果准确性、敏感性的重要条件。

3 钙结合蛋白 S100A12 在急性感染性疾病中的应用价值

既往研究证实, 钙结合蛋白 S100A12 在细胞骨架建立、酶活性调节、细胞凋亡调节、炎症与免疫应答、抗微生物作用等多个方面具有重要作用^[23]; 近年研究发现, 钙结合蛋白 S100A12 的表达在急性感染性疾病中具有重要意义, 且与 SAA、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 等其他炎性标志物相比, 细菌感染患者钙结合蛋白 S100A12 水平可快速升高并在短时间内达到峰值 (详见表 1)^[12, 24-26]。ACHOUITI 等^[12] 认为, 一方面钙结合蛋白 S100A12 的促炎作用有助于杀灭或抑制病原菌, 因此急性感染时其对宿主有一定保护作用; 另一方面钙结合蛋白 S100A12 诱导的促炎反应可能是与感染和/或炎症相关组织损伤的基础, 且炎症加重会对宿主造成一定损伤, 因此, 钙结合蛋白 S100A12 与多种抗菌肽一样, 其抗菌作用与炎症作用是密切相关的^[27-28], 并在急性感染性疾病的鉴别诊断、严重程度评估、治疗等方面具有一定临床应用价值。

3.1 感染性疾病的鉴别诊断 研究表明, 不论是局部感染还是全身感染, 钙结合蛋白 S100A12 对急性感染与非感染性疾病均具有较高的鉴别诊断价值^[29]。ACHOUITI 等^[12] 于 2013 年首次研究证实, 肺炎败血症患者感染后第 0、3 天钙结合蛋白 S100A12 水平最高, 分别为 716.9、787.5 $\mu\text{g/L}$; 严重脓毒症患者钙结合蛋白 S100A12 是系统性释放的, 与感染源无关, 且血浆钙结合蛋白 S100A12 水平明显升高; 腹膜炎患者腹腔积液中钙结合蛋白 S100A12 含量为 12 945.8 $\mu\text{g/L}$, 是同期血

表 1 血清钙结合蛋白 S100A12、SAA、CRP、PCT 水平随感染变化情况

Table 1 Changes of serum levels of calcium binding protein S100A12, SAA, CRP and PCT levels in infection

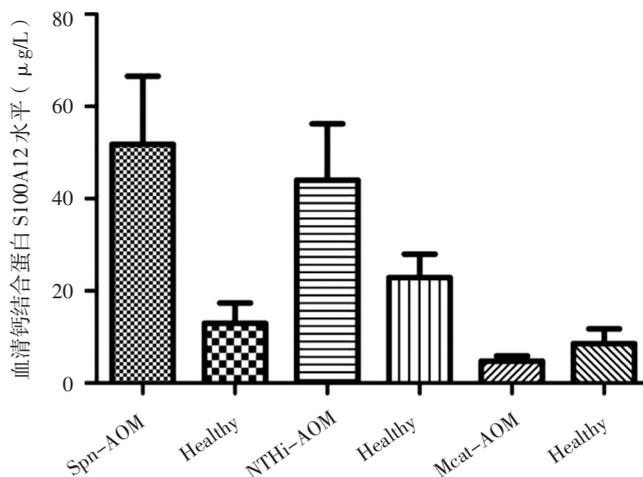
炎症标志物	感染后开始升高时间(h)	感染后达峰值时间(h)	下降情况
钙结合蛋白 S100A12	<3	3	随病情好转下降至基线水平
SAA	3-6	24	随病情好转下降至基线水平
CRP	5-8	24	随病情好转下降至基线水平
PCT	2-3	12-24	随病情好转下降至基线水平

注: SAA= 血清淀粉样蛋白 A, CRP=C 反应蛋白, PCT= 降钙素原

浆钙结合蛋白 S100A12 水平 (121.2 μg/L) 的 100 倍以上, 且腹膜炎期间腹腔积液中钙结合蛋白 S100A12 含量不会发生改变。之后的研究表明, 全身炎症 (如脓毒症、败血症、感染性休克)、局部炎症 (如腹膜炎、尿路感染、肺炎、囊性纤维化伴肺部感染、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴肺部感染) 患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平均不同程度升高, 钙结合蛋白 S100A12 有可能作为鉴别诊断急性感染性疾病的新型生物学标志物 [12, 29-30]。

3.2 急性感染性疾病的严重程度评估 ACHOUTI 等 [12] 通过对健康受试者静脉注射 LPS (观察期间不进行其他干预) 发现, 血清钙结合蛋白 S100A12 水平逐渐升高并于 3 h 后达到峰值, 24 h 后下降至基线水平。动物实验发现, 输注 LPS 后 2~24 h 小鼠血浆钙结合蛋白 S100A12 水平升高, 证实钙结合蛋白 S100A12 参与了革兰阴性菌血流感染 [11]; 有研究发现, 重度细菌感染 (败血症) 患者钙结合蛋白 S100A12 表达水平最高 (630 μg/L), 远高于健康、无感染者 (5~10 μg/L) [31]; 还有研究表明, 钙结合蛋白 S100A12 基因相对表达量 >1.0 时与包括肺炎、败血症、脓毒症等在内的急性感染性疾病患者更严重的呼吸系统疾病有关 [10], 且血清钙结合蛋白 S100A12 水平可在一定程度上预测急性胰腺炎严重程度 [32]。此外, 急性中耳炎尤其是肺炎链球菌及流感嗜血杆菌所致急性中耳炎患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平明显升高 (见图 1) [33-34]; 囊性纤维化伴肺部感染急性加重期患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平明显升高, 而经抗生素治疗两周后几乎所有患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平均明显降低 (见图 2) [29], 表明血清钙结合蛋白 S100A12 水平随急性感染性疾病患者抗生素治疗后感染控制、病情好转而逐渐降低 [4]。

3.3 急性感染性疾病的治疗新靶点 由于钙结合蛋白 S100A12 是 RAGE 的促炎配体, 因此又被称为 en-RAGE, 其与 RAGE 结合后、相互作用可使细胞活化并分泌 IL-1β、TNF-α 等促炎递质, 进而诱发一系列炎症反应, 因此阻断 RAGE 并减少组织中 NF-κB 的活化、降低促炎因子的表达有利于抑制/阻断炎症反应 [18]。研究表明, 抑制 RAGE 通路并减少 RAGE 产物的生成可能提高包括各种系统性感染、脓毒症、败血症等在内的急性感染性疾病患者存活率, 而采用抗 RAGE 单克隆抗体治疗的肺炎球菌肺炎 RAGE 缺陷小鼠及野生型小鼠病死率均降低 [12]。因此, 抗 RAGE 单克隆抗体可能作为严重脓毒症、败血症及其他急性感染性疾病的一种新的



注: Spn= 肺炎链球菌, AOM= 急性中耳炎, Healthy= 健康受试者, NTHi= 流感嗜血杆菌, Mcat= 卡他莫拉菌

图 1 不同病原菌所致急性中耳炎患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平变化
Figure 1 Changes of serum calcium binding protein S100A12 level in patients with acute otitis media caused by different pathogens

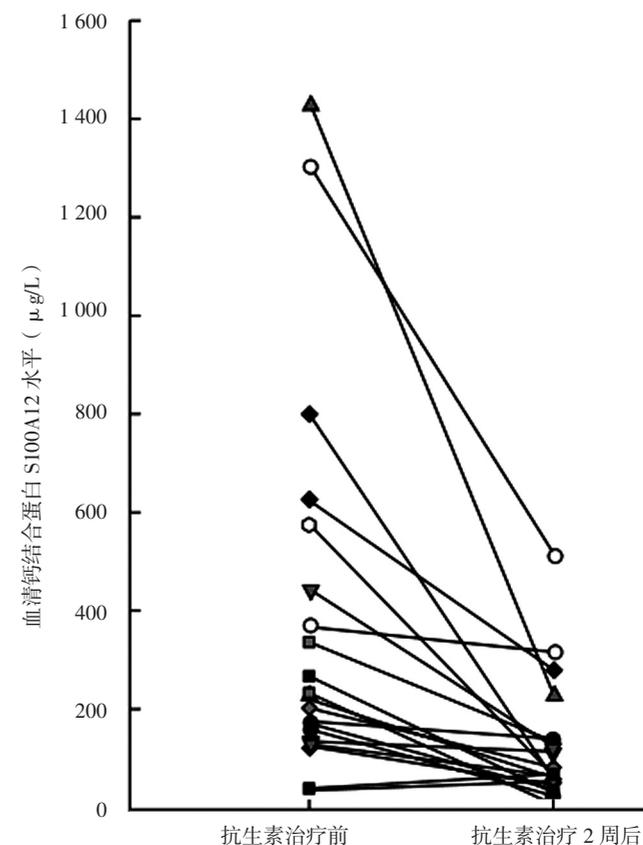


图 2 21 例囊性纤维化伴肺部感染急性加重期患者抗生素治疗前后血清钙结合蛋白 S100A12 水平变化

Figure 2 Changes of serum calcium binding protein S100A12 in 21 cystic fibrosis patients complicated with acute exacerbation of pulmonary infection before and after treatment of antibiotics

治疗药物, 但仍需临床研究进一步证实其可行性和有效性 [35]。

sRAGE 由 RAGE mRNA 选择性剪接产生, 是 RAGE 的内源分泌型, 主要存在于血清及肺泡分泌物中, 可与 RAGE

竞争性结合钙结合蛋白 S100A12, 对钙结合蛋白 S100A12 与 RAGE 结合而引起的损伤具有一定保护作用^[16, 19]。一方面, 钙结合蛋白 S100A12 与多种抗菌蛋白一样具有促炎活性, 会对宿主造成一定损伤^[36]; 另一方面, 钙结合蛋白 S100A12 的抗菌活性可直接或间接抑制病原菌生长, 对宿主具有一定保护作用^[12]。多项研究表明, 钙结合蛋白 S100A12 在多种病原菌内外均有抗菌作用, 其中病原菌外抗菌作用涉及马来丝虫等寄生虫、假丝酵母菌等真菌, 大肠埃希菌、幽门螺杆菌等革兰阴性菌及部分革兰阳性菌; 病原菌内抗菌作用涉及单核细胞李斯特菌、麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌等革兰阳性杆菌^[37-40]。ACHOUITI 等^[12]研究表明, 钙结合蛋白 S100A12 的促炎作用有助于在机体出现急性感染时杀灭或抑制病原菌, 具有直接抗菌作用, 对宿主具有一定保护作用, 因此其抗菌作用可能对急性感染性疾病的治疗具有一定指导作用。

4 小结与展望

综上所述, 钙结合蛋白 S100A12 是一种重要的炎症反应蛋白, 其检测方法简单、方便、快捷, 在急性感染性疾病尤其是败血症、脓毒症、细菌性肺炎的鉴别诊断、严重程度评估、治疗等方面具有较高的临床应用价值, 可作为急性感染性疾病的新生物标志物; 相信随着更多临床研究的深入挖掘及钙结合蛋白 S100A12 在不同系统性疾病中的检出, 其将更加广泛、更快、更便捷地应用于临床。

文献检索策略:

以“钙结合蛋白 S100A12”“感染”“炎症”为关键词检索中国知网、万方数据、维普网等数据库, 以“S100A12”“infectious”“inflammation”为关键词检索 PubMed, 检索起止时间为 1999-01-01 至 2019-05-31, 共检索到 91 篇文献。文献纳入标准: 研究对象为 18~75 岁急性感染性疾病患者, 包括脓毒症、各脏器局部感染性疾病等; 文献排除标准: 研究对象存在严重免疫缺陷疾病等。最终纳入符合标准的文献 37 篇。

参考文献

[1] 王建蓉, 丁银环, 李多. 血清可溶性髓系细胞触发受体 1、降钙素原水平及急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分对血流感染患者预后的预测价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.007.

[2] 毛云, 盛孝燕, 朱红阳, 等. 血清降钙素原和可溶性髓样细胞触发受体-1 及可溶性 CD14 亚型水平联合预测脓毒症患者 28d 病死率的价值研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(36): 4494-4500. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.177.

[3] 杨凌婧, 高凌云, 付泽伟, 等. 血清降钙素原和 CURB-65 评分及肺炎严重指数在社区获得性肺炎预后中的预测价值研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(5): 522-526. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.276.

[4] MEIJER B, GEARRY R B, DAY A S. The role of S100A12 as a systemic marker of inflammation [J]. Int J Inflam, 2012: 907078. DOI: 10.1155/2012/907078.

[5] MORI Y, KOSAKI A, KISHIMOTO N, et al. Increased plasma

S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis [J]. Am J Nephrol, 2009, 29(1): 18-24. DOI: 10.1159/000148646.

[6] 侯斐, 王红, 谷俊朝. 与炎症反应相关的钙结合蛋白 S100A12 研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(18): 1507-1510. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2013.18.035.

[7] 李慕然. 钙结合蛋白 S100A12 的临床研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(24): 4161-4163.

[8] 赵本正, 陈俊宇, 徐萍, 等. S100A11, 一种多生物学功能的 Ca²⁺ 结合蛋白 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 1655-1658. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.09.064.

[9] ECKERT R L, BROOME A M, RUSE M, et al. S100 proteins in the epidermis [J]. J Invest Dermatol, 2004, 123(1): 23-33. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22719.x.

[10] HOU F, WANG L, WANG H, et al. Elevated gene expression of S100A12 is correlated with the predominant clinical inflammatory factors in patients with bacterial pneumonia [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6): 4345-4352. DOI: 10.3892/mmr.2015.3295.

[11] YANG Z, TAO T, RAFTERY M J, et al. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12 [J]. J Leukoc Biol, 2001, 69(6): 986-994.

[12] ACHOUITI A, FÖLL D, VOGL T, et al. S100A12 and soluble receptor for advanced glycation end products levels during human severe sepsis [J]. Shock, 2013, 40(3): 188-194. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31829fbc38.

[13] HUANG H, TU L. Expression of S100 family proteins in neonatal rats with sepsis and its significance [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2): 1631-1639.

[14] CHAVAKIS T, BIERHAUS A, AL-FAKHRI N, et al. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment [J]. J Exp Med, 2003, 198(10): 1507-1515. DOI: 10.1084/jem.20030800.

[15] ADEMBRI C, KASTAMONITI E, BERTOLOZZI I, et al. Pulmonary injury follows systemic inflammatory reaction in infrarenal aortic surgery [J]. Crit Care Med, 2004, 32(5): 1170-1177. DOI: 10.1097/01.ccm.0000124875.98492.11.

[16] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.05.004.

[17] 刘志华. S100A12 在新生大鼠脓毒症中的表达及意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014. DOI: 10.7666/d.D505098.

[18] HOFMANN M A, DRURY S, FU C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides [J]. Cell, 1999, 97(7): 889-901. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80801-6.

[19] MORBINI P, VILLA C, CAMPO I, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory

- pathway in lung disease? [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19 (11): 1437-1445. DOI: 10.1038/modpathol.3800661.
- [20] HEILMANN R M, CRANFORD S M, AMBRUS A, et al. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of canine S100A12 [J]. *Vet Clin Pathol*, 2016, 45 (1): 135-147. DOI: 10.1111/vcp.12320.
- [21] LARSEN A, BRONSTEIN I B, DAHL O, et al. Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin [J]. *Scand J Immunol*, 2007, 65 (2): 192-201. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2006.01875.x.
- [22] BRINAR M, CLEYNEN I, COOPMANS T, et al. Serum S100A12 as a new marker for inflammatory bowel disease and its relationship with disease activity [J]. *Gut*, 2010, 59 (12): 1728-1729; author reply 1729-1730. DOI: 10.1136/gut.2009.194100.
- [23] 傅松龄, 龚方威. 钙结合蛋白 S100A12 的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2009, 36 (3): 272-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2009.03.019.
- [24] 朱美英, 曹鄂洪. 降钙素原的检测和应用—《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》解读 [J]. *上海医药*, 2018, 39 (1): 14-18.
- [25] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42 (3): 186-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.03.008.
- [26] 杨红丽. C 反应蛋白的检测及其临床意义分析 [J]. *临床检验杂志 (电子版)*, 2017, 6 (4): 718-719.
- [27] ZACKULAR J P, CHAZIN W J, SKAAR E P. Nutritional Immunity: S100 Proteins at the Host-Pathogen Interface [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (31): 18991-18998. DOI: 10.1074/jbc.R115.645085.
- [28] LAI Y, GALLO R L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30 (3): 131-141. DOI: 10.1016/j.it.2008.12.003.
- [29] FOELL D, SEELIGER S, VOGL T, et al. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis [J]. *Thorax*, 2003, 58 (7): 613-617. DOI: 10.1136/thorax.58.7.613.
- [30] SHI Y K, CHEN J X, HUANG Y, et al. Serum S100A12 levels are associated with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome in male patients [J]. *Sleep Breath*, 2014, 18 (2): 269-274. DOI: 10.1007/s11325-013-0876-6.
- [31] FOELL D, KUCHARZIK T, KRAFT M, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2003, 52 (6): 847-853. DOI: 10.1136/gut.52.6.847.
- [32] PIETZSCH J, HOPPMANN S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? [J]. *Amino Acids*, 2009, 36 (3): 381-389. DOI: 10.1007/s00726-008-0097-7.
- [33] WU J F, JIN Z, YANG J M, et al. Extracranial and intracranial complications of otitis media: 22-year clinical experience and analysis [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132 (3): 261-265. DOI: 10.3109/00016489.2011.643239.
- [34] LIU K, PICHICHERO M E. Clinical significance of serum S100A12 in acute otitis media in young children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31 (3): e56-58. DOI: 10.1097/INF.0b013e31824672eb.
- [35] LUTTERLOH E C, OPAL S M, PITTMAN D D, et al. Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (6): R122. DOI: 10.1186/cc6184.
- [36] REALEGENO S, KELLY-SCUMPIA K M, DANG A T, et al. S100A12 Is Part of the Antimicrobial Network against *Mycobacterium leprae* in Human Macrophages [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12 (6): e1005705. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005705.
- [37] GOTTSCH J D, EISINGER S W, LIU S H, et al. Calgranulin C has filariacidal and filariastatic activity [J]. *Infect Immun*, 1999, 67 (12): 6631-6636.
- [38] KIM M H, CHOI Y W, CHOI H Y, et al. The expression of RAGE and EN-RAGE in leprosy [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 154 (4): 594-601. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07112.x.
- [39] HALEY K P, DELGADO A G, PIAZUELO M B, et al. The Human Antimicrobial Protein Calgranulin C Participates in Control of *Helicobacter pylori* Growth and Regulation of Virulence [J]. *Infect Immun*, 2015, 83 (7): 2944-2956. DOI: 10.1128/IAI.00544-15.
- [40] CUNDEN L S, GAILLARD A, NOLAN E M, et al. Calcium Ions Tune the Zinc-Sequestering Properties and Antimicrobial Activity of Human S100A12 [J]. *Chem Sci*, 2016, 7 (2): 1338-1348. DOI: 10.1039/C5SC03655K.

(收稿日期: 2019-06-14; 修回日期: 2019-09-17)

(本文编辑: 鹿飞飞)