

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.020

# S100A8、S100A9 蛋白在急性肺损伤新生儿血清中的动态变化及意义

殷其改,郝 丽,杨海燕,苗 莉  
(徐州医学院附属连云港第一人民医院新生儿科,江苏连云港 222000)

**[摘要]** **目的** 探讨 S100A8、S100A9 蛋白在急性肺损伤(ALI)新生儿血清中的动态变化。**方法** 选择该院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 ALI 患儿 30 例(ALI 组)、湿肺患儿 30 例(湿肺组)及同期产科出生的健康新生儿 30 例(对照组),采取酶联免疫吸附测定(ELISA)法分别检测各组对象 S100A8 及 S100A9 蛋白的动态变化。**结果** ALI 组在发病第 1、3、7 天血清 S100A8、S100A9 蛋白均明显高于湿肺组及对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),ALI 组 S100A8 蛋白在发病第 1 天升高最为明显 $[(187.29 \pm 29.71) \text{ pg/mL}]$ ,S100A9 蛋白在发病第 3 天升高最为明显 $[(280.01 \pm 42.29) \text{ pg/mL}]$ ,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),第 7 天时二者均有不同程度下降。湿肺组 S100A8、S100A9 蛋白较对照组升高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** S100A8、S100A9 蛋白参与了新生儿 ALI 的发病,对新生儿 ALI 早期诊断、治疗及预后有着一定的潜在临床应用价值。

**[关键词]** 婴儿,新生;急性肺损伤;S100A8 蛋白;S100A9 蛋白

**[中图分类号]** R722.12      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2016)04-0490-02

Dynamic changes and clinical significance of serum S100A8 and S100A9 protein in newborns with acute lung injury  
Yin Qigai, Hao Li, Yang Haiyan, Miao Li  
(Department of Neonatology, Affiliated Lianyungang Municipal First People's Hospital, Xuzhou Medical College, Lianyungang, Jiangsu 222000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the dynamic changes of serum S100A8 and S100A9 protein in newborns with acute lung injury(ALI). **Methods** Thirty newborns with ALI(ALI group) were enrolled in this study, 30 newborns with wet lung(wet lung group) and 30 healthy newborns(control group) were selected. The changes of serum S100A8 and S100A9 protein levels were detected by the enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results** The levels of serum S100A8 and S100A9 protein on 1, 3, 7 d after ALI onset in the ALI group were significantly higher than those in the wet lung group and the control group, the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). The increase of serum S100A8 protein level in the ALI group was most significant on 1 d after onset $[(187.29 \pm 29.71) \text{ pg/mL}]$ , while which of serum S100A9 was most obvious on 3 d after onset $[(280.01 \pm 42.29) \text{ pg/mL}]$ , the differences were statistically significant ( $P<0.01$ ), both were decreased to some extent on 7 d. The serum S100A8 and S100A9 protein levels in the wet lung group were higher than those in the control group without statistical difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** S100A8 and S100A9 protein are involved in the pathogenesis of ALI, which have certain potentially clinical application value in the early diagnosis, treatment and prognosis of ALI.

**[Key words]** infant, newborn; acute lung injury; S100A8 protein; S100A9 protein

新生儿急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是新生儿疾病中常见的危重症,严重影响着患儿的生存质量。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是 ALI 的严重形式。Flori 等<sup>[1]</sup>曾统计儿童 ALI 的病死率为 22%。有研究认为新生儿 ARDS 病死率与成人和儿童相似,为 50%~60%<sup>[2]</sup>。由于 ARDS 是 ALI 连续病理过程中最严重的阶段,所有 ARDS 均经历 ALI,而 ALI 并不一定发展成 ARDS<sup>[3]</sup>。早期发现并及时有效的治疗 ALI 可以阻断其病情继续向 ARDS 发展,从而降低 ALI 死亡率。目前针对 ALI/ARDS 的研究多为成人,对新生儿的 ALI/ARDS 研究甚少,本研究以 ALI 的新生儿为研究对象,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测患儿血清 S100A8、S100A9 蛋白的动态变化,探讨其在新生儿 ALI 发病早期诊断中的意义。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择本院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 ALI 患儿 30 例(ALI 组),其中男 18 例,女 12 例;胎龄 37~42 周,日龄 1~5 d;体重 2.4~4.5 kg;败血症 4 例,择期剖

宫产 8 例,重度窒息 5 例,新生儿缺氧缺血性脑病 4 例,休克 4 例,胎粪吸入综合征 3 例,化脓性脑膜炎 2 例;30 例患儿中,22 例行机械通气治疗,19 例治愈,7 例好转,4 例放弃治疗后死亡。新生儿 ALI/ARDS 诊断标准包括:(1)有发病的高危因素;(2)急性起病,呼吸频数和(或)呼吸窘迫;(3)低氧血症,动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )与吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ )比值, $<200 \text{ mm Hg}$  诊断为 ARDS, $<300 \text{ mm Hg}$  诊断为 ALI;(4)X 线胸片显示双肺弥散浸润性阴影伴肺水肿改变;(5)肺毛细血管楔压(PCWP) $\leq 18 \text{ mm Hg}$  或临床能除外心源性肺水肿。凡符合以上 5 项可诊断<sup>[4]</sup>。选择同期在本院新生儿科住院的湿肺患儿 30 例(湿肺组),其中男 17 例,女 13 例;胎龄 37<sup>+4</sup>~42<sup>+3</sup> 周,日龄 1~3 d,出生体质量 2.8~4.5 kg。湿肺诊断参照实用新生儿学<sup>[5]</sup>。选择本院产科同期出生的健康足月儿 30 例作为对照组,其中男 14 例,女 16 例;胎龄 37~41<sup>+6</sup> 周,日龄 1~4 d,3 组对象的胎龄、出生体质量及日龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

#### 1.2 方法

作者简介:殷其改(1973—),副主任医师,硕士研究生,主要从事新生儿脑损伤研究。

**1.2.1 仪器及试剂** S100A8、S100A9 蛋白测试盒购自上海西塘生物科技有限公司,实验严格按照试剂盒操作说明进行,由专业检验师进行检验。

**1.2.2 观察指标及测定方法** ALI 组及湿肺组于入院后第 1、3、7 天抽取静脉血 2 mL,放于加有抗凝剂的塑料试管中,离心 10 min 后,取上清液-20℃保留备用。采用 ELISA 法测定各组各个时间点的 S100A8、S100A9 蛋白的水平,对照组新生儿仅抽取生后第 1 天静脉血测定以上 2 个指标的水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),两组间的比较采用配对 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 各组对象 S100A8 蛋白水平的比较** 入院第 1 天 ALI 组 S100A8 蛋白较对照组及湿肺组明显升高( $P < 0.01$ ),而在第 3 天逐渐下降,第 7 天下降明显,但与湿肺组相比明显升高( $P < 0.05$ );湿肺组在第 1 天 S100A8 蛋白较对照组有升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );湿肺组在 3 个时间点 S100A8 蛋白比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组对象各时间点 S100A8 蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL, $n=30$ )

组别	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 7 天
ALI 组	187.29±29.71	71.97±4.88	37.64±3.31
湿肺组	16.66±2.22 <sup>a</sup>	18.42±2.27 <sup>a</sup>	13.39±2.09 <sup>a</sup>
对照组	10.73±2.17 <sup>a</sup>	—	—

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与 ALI 组比较;—:此项无数据。

**2.2 各组对象 S100A9 蛋白水平的比较** 入院第 1 天 ALI 组 S100A9 蛋白水平较对照组及湿肺组明显升高( $P < 0.05$ );第 3 天 ALI 组 S100A9 蛋白达到高峰,且与第 1 天比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );第 7 天 ALI 组 S100A9 蛋白逐渐下降,与第 1、3 天比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );ALI 组与湿肺组各个时间段 S100A9 蛋白水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),但湿肺组 3 个时间点 S100A9 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );湿肺组与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组对象各时间点 S100A9 蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL, $n=30$ )

组别	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 7 天
ALI 组	76.63±7.21	280.01±42.29 <sup>a</sup>	66.44±6.75 <sup>b</sup>
湿肺组	17.79±3.00 <sup>c</sup>	18.22±2.63 <sup>c</sup>	22.42±2.72 <sup>c</sup>
对照组	14.19±2.36 <sup>c</sup>	—	—

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与同组入院第 1 天比较;<sup>b</sup>: $P < 0.01$ ,与同组入院第 3 天比较;<sup>c</sup>: $P < 0.01$ ,与 ALI 组比较;—:此项无数据。

3 讨 论

新生儿 ALI/ARDS 是由多种原因引起的肺部弥散性损害,以顽固性低氧血症、呼吸窘迫、肺顺应性下降和弥散性渗出为主要特征,ARDS 是 ALI 的严重形式。肺部是全身最易受损的首位靶器官,ALI/ARDS 易致严重低氧血症,进而引起其他脏器功能不全,甚至多脏器功能衰竭。近年来,在新生儿重症监护室(NICU)病房中 ALI 逐年增多,严重的危害着新生儿

的健康。ALI 病情危重,进展快,要取得肺组织做病理学诊断是不现实的,因此新生儿 ALI/ARDS 的合理诊断标准应充分考虑新生儿的特殊解剖生理及病理特点<sup>[6]</sup>,如何做到早期诊断、早期预防并及时干预,对降低患儿的死亡率、提高生存率有着重要的意义。

ALI/ARDS 发病机制非常复杂,确切机制尚不完善明确,多数学者认为 ALI/ARDS 发生、发展的中心环节是多种损伤因素导致的瀑布式炎症级联反应,其发病机制与多种因素有关,细胞因子的过渡释放、中性粒细胞(PMN)介导的氧中毒、机械通气等均会造成肺损伤。因此 ALI/ARDS 不仅仅是单纯意义上的肺部疾病,更重要的是多种炎症细胞及其释放的炎性介质和细胞因子间接介导的肺炎症反应,也是全身系统炎症疾病的肺部表现。

目前发现 S100 蛋白家族共有 21 个成员,其中与肺部疾病相关的主要有 S100A8、S100A9、S100A12,S100 蛋白在 ALI 发病中的作用机制可能与促进嗜 PMN 的迁移、细胞因子的相互作用、NF- $\kappa$ B、促进炎症因子的表达等多种因素有关。有研究表明,S100A8 和 S100A9 在介导气道上皮炎症、肺损伤、血栓、缺血性脑损伤等方面均有作用<sup>[7]</sup>,多项研究显示 S100A8、S100A9、S100A12 这 3 种蛋白参与炎症反应,尤其是 S100A8 蛋白<sup>[8]</sup>。体外研究显示,S100A8 能够在特定条件下刺激炎症细胞释放炎症蛋白和炎症介质,直接参与炎症疾病过程<sup>[9]</sup>。Chang 等<sup>[10]</sup>通过对 ARDS 患者及健康者进行 S100A8 检测发现,与健康者比较,ARDS 患者的气管肺泡灌洗液中 S100A8 的表达量明显增加;Lorenz 等<sup>[11]</sup>也证实,在成人 ARDS 患者的支气管肺泡灌洗液中,S100A12、S100A8 及 S100A9 的水平明显升高,并提出 S100 蛋白可能参与了呼吸道的炎症。在慢性肺病纤维化患者的血清中及肺部感染性疾病中有一种高表达的抗原蛋白,并证实其为 S100A8/S100A9 蛋白<sup>[12]</sup>。有学者提出,血清中 S100A8 及 S100A9 水平可作为肺部病变的标志物<sup>[13]</sup>,由此可见 S100A8 及 S100A9 蛋白可能通过不同的机制参与了 ALI 的发病过程。

本研究发现,在新生儿 ALI 发病第 1 天,血清 S100A8 蛋白明显升高,第 3 天时逐渐下降,第 7 天时明显下降,湿肺组及对照组血清中 S100A8 蛋白无明显升高,而 ALI 组 S100A9 蛋白在第 3 天升高较为明显,第 7 天下降,同样在湿肺组虽有升高,但与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 S100A8、S100A9 在 ALI 的形成过程中不同时间的表达高峰不同,S100A8 蛋白表达较早,提示此两项指标可能在 ALI 发病过程中起着不同的作用。在 ALI 的发病机制及检测指标尚不完善的情况下,通过检测新生儿 ALI 血浆 S100A8、S100A9 蛋白水平,对临床上早期干预具有重要的指导意义,为今后开展 S100 蛋白受体拮抗剂、治疗 ALI 提供理论依据,但因本研究样本数偏少,还需今后进行多中心、大样本的临床试验进一步明确 S100 蛋白的临床价值。

参考文献

[1] Flori HR,Glidden DV,Rutherford GW,et al. Pediatric acute lung injury:prospective evaluation of risk factors associated with mortality[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005,171(9):995-1001.  
[2] Phua J,Badia JR,Adhikari NK,et al. Has(下转第 494 页)

CHD 患者如同时患有 NAFLD,则病情可更严重。

综上所述,NAFLD 是 CHD 的危险因素之一,可用其初步评估心血管事件发生的程度。中年以上 NAFLD 患者,尤其同时患有高血压、高血脂的患者不容乐观,需高度重视 CHD 的早期筛查,做到密切随访。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南:2010 年修订版[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3):163-167.

[2] 郭东梅,胡蓉. 冠心病新的危险因素研究进展[J]. 重庆医学,2011,40(24):2462-2464.

[3] Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection,evaluation,and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel Ⅲ) [J]. JAMA, 2001,285(19):2486-2497.

[4] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:357-360.

[5] 朱红霞,朱筠,张明琛,等. 维吾尔族和汉族 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的代谢特征及相关危险因素探讨[J]. 中国全科医学,2009,12(7):1164-1167.

[6] 贺常萍. 心电图与冠状动脉造影诊断冠心病的对比[J]. 中国老年学杂志,2013,33(19):4830-4831.

[7] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol,1983,51(3):606-607.

[8] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalco-

holic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity[J]. Gastroenterology,1999,116(6):1413-1419.

[9] Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2005,100(4):850-855.

[10] 周琦,范建高. 非酒精性脂肪性肝病与冠心病的关系及相关研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2008,16(8):669-672.

[11] 李军,罗良平,张洁. 城市社区中老年人群非酒精性脂肪肝与糖尿病、冠心病患病的现况[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2014,35(3):310-314.

[12] Brea A, Mosquera D, Martin E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. A case-control study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005,25(5):1045-1050.

[13] Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Ann Med,2009,41(4):265-278.

[14] 陈一丁,姚伟峰,万惠,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的相关影响因素及其与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国全科医学,2013,16(35):4131-4134.

[15] Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiac lipotoxicity: another piece of the puzzle[J]. Hepatology,2008,47(1):2-4.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-10-21)

(上接第 491 页)

mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review[J]. Am J Respir Crit Care Med,2009,179(3):220-227.

[3] 李华强. 新生儿急性肺损伤中几个问题的思考[J]. 中国新生儿科杂志,2011,26(1):5-9.

[4] Gortner L, Möller J, Reiss I, et al. ARDS/ALI in childhood: treatment guideline[J]. Klin Padiatr,2011,223(7):440-444.

[5] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版,北京:人民卫生出版社,2010:393-395

[6] Sürmeli-Onay O, Korkmaz A, Yigit S, et al. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond[J]. Turk J Pediatr,2012,54(3):239-246.

[7] Goyette J, Geczy CL. Inflammation-associated S100 proteins; new mechanisms that regulate function[J]. Amino Acids,2011,41(4):821-842.

[8] Halayko AJ, Ghavami S. S100A8/A9: a mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? [J]. Can J Physiol Pharmacol,2009,87(10):743-755.

[9] Katano M, Okamoto K, Suematsu N, et al. Increased expression of S100 calcium binding protein A8 in GM-CSF-

stimulated neutrophils leads to the increased expressions of IL-8 and IL-16[J]. Clin Exp Rheumatol,2011,29(5):768-775.

[10] Chang DW, Hayashi S, Gharib SA, et al. Proteomic and computational analysis of bronchoalveolar proteins during the course of the acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,178(7):701-709.

[11] Lorenz E, Muhlebach MS, Tessier PA, et al. Different expression ratio of S100A8/S100A9 and S100A12 in acute and chronic lung diseases[J]. Respiratory medicine,2008,102(4):567-573.

[12] Zhao J, Endoh I, Hsu K, et al. S100A8 modulates mast cell function and suppresses eosinophil migration in acute asthma[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14 (9): 1589-1600.

[13] Van Bon L, Cossu M, Loof A, et al. Proteomic analysis of plasma: identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(8): 1585-1589.

(收稿日期:2015-08-08 修回日期:2015-10-16)