

本文引用:宋亚茹,李荣凯,翟成凯,等.慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞中S100A10表达及意义[J].
新乡医学院学报,2022,39(10):924-928. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.005.

【临床研究】

慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞中 S100A10 表达及意义

宋亚茹¹, 李荣凯¹, 翟成凯¹, 韩飞¹, 娄运伟^{2,3}, 王辉³

(1. 新乡医学院附属人民医院呼吸与危重症医学科二病区,河南 新乡 453000;2. 新乡医学院医学检验学院,河南 新乡 453003;3. 河南省免疫与靶向药物重点实验室,河南 新乡 453003)

摘要: 目的 探讨 S100A10 在慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者外周血单个核细胞 (PBMC) 中的表达变化及意义。方法 选择 2020 年 8 月至 2021 年 6 月新乡医学院附属人民医院收治的 42 例 COPD 患者 (COPD 组) 和同期体检健康的 31 例志愿者 (健康对照组) 为研究对象,比较 2 组受试者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 占预计值的百分比 (FEV₁% pred) 和 FEV₁ 占用力肺活量 (FVC) 的百分比 (FEV₁/FVC);应用实时荧光定量聚合酶链反应法检测 2 组受试者 PBMC 中 S100A10 mRNA 相对表达量,Western blot 法检测 2 组受试者 PBMC 中 S100A10 蛋白相对表达量,流式细胞术检测 2 组受试者 PBMC 各细胞亚群中 S100A10 蛋白相对表达量,分析 COPD 患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与 FEV₁% pred 的相关性。结果 COPD 组患者的 FEV₁% pred、FEV₁/FVC 显著低于健康对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 和蛋白相对表达量显著低于健康对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组与健康对照组受试者 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD19⁺B 淋巴细胞中 S100A10 蛋白相对表达量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);COPD 组患者的 CD14⁺单核细胞中 S100A10 蛋白相对表达量显著低于健康对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与 FEV₁% pred 呈负相关 ($r = -0.610, P < 0.05$)。结论 COPD 患者 PBMC 中 S100A10 表达水平显著降低,其表达水平与 FEV₁% pred 呈负相关,S100A10 可能在 COPD 发生发展中发挥重要调节作用。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;S100A10;免疫调节;外周血单个核细胞

中图分类号: R563.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)10-0924-05

Expression and significance of S100A10 in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease

SONG Yaru¹, LI Rongkai¹, ZHAI Chengkai¹, HAN Fei¹, LOU Yunwei^{2,3}, WANG Hui³

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine Second Ward, the Affiliated Renmin Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China; 2. School of Laboratory Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Henan Key Laboratory of Immunology and Targeted Drugs, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the change of expression of S100A10 in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its significance. **Methods** A total of 42 patients with COPD (COPD group) and 31 healthy volunteers (healthy control group) admitted to the Affiliated Renmin Hospital of Xinxiang Medical University from August 2020 to June 2021 were selected as the study objects. The percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁% pred) and the percentage of FEV₁ to forced vital capacity (FEV₁/FVC) of the subjects in the two groups were compared; the relative expression of S100A10 mRNA in PBMC of the subjects in the two groups were detected by real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, the relative expression of S100A10 protein in PBMC of the subjects in the two groups were detected by Western blot, and the relative expression of S100A10 protein in each cell subpopulation of PBMC of the subjects in the two groups was detected by flow cytometry. The correlation between the expression level of S100A10 mRNA in PBMC and FEV₁% pred of COPD patients was analyzed. **Results** FEV₁% pred and FEV₁/FVC of patients in the COPD group were significantly lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The relative expressions of S100A10 mRNA and protein in PBMC of patients in the COPD group was significantly lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the relative expression of S100A10 protein in CD4⁺T lymphocytes, CD8⁺T lymphocytes and CD19⁺B lymphocytes of the subjects between the COPD group and healthy control group ($P > 0.05$); the relative expression

DOI: 10.7683/xyxyxb.2022.10.005

收稿日期: 2021-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81971491)。

作者简介: 宋亚茹 (1984-), 女, 河南洛阳人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 慢性呼吸道疾病的研究。

通信作者: 王辉 (1965-), 男, 河南信阳人, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事免疫及代谢研究; E-mail: wanghui@xxmu.edu.cn。

of S100A10 protein in CD14⁺ monocytes of patients in the COPD group was significantly lower than that in the healthy control group ($P < 0.05$). The expression level of S100A10 mRNA in PBMC was negatively correlated with FEV₁% pred of COPD patients ($r = -0.610, P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of S100A10 in PBMC of COPD patients was significantly decreased, and its expression level was negatively correlated with FEV₁% pred; S100A10 may play an important regulatory role in the development of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; S100A10; immune regulation; peripheral blood mononuclear cells

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是指肺功能持续性下降的慢性呼吸系统疾病,其发病机制复杂,与环境因素、遗传因素密切相关。免疫和炎症介质在 COPD 致病过程中发挥重要作用^[1-2],如外周血中白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因子水平和淋巴细胞亚群水平与 COPD 病情的严重程度密切相关^[3-4]。S100 蛋白是一类多功能的小分子 Ca²⁺ 结合蛋白家族, S100A10 是该蛋白家族的一个成员, S100A10 缺乏 EF-hand Ca²⁺ 结合结构域^[5-7]。S100A10 是由 2 个相对分子质量为 11 000 的亚单位组成的二聚体,属于胞内蛋白,当其配体 Annexin A2 结合后,以 (S100A10)₂-(Annexin A2)₂ 四聚体的形式存在于细胞膜上,是纤溶酶原的受体^[7-8]。已有研究表明, S100A10 在多种炎症相关疾病患者如抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮和多种肿瘤组织中呈异常表达^[9-11]。S100A10 通过调节纤维蛋白酶的产生和基质金属蛋白酶 9 的活性调节巨噬细胞和中性粒细胞向炎症部位的迁移, S100A10 还可通过影响肿瘤相关巨噬细胞向肿瘤组织的浸润来参与肿瘤的进程^[12-13]。最近研究发现, S100A10 在 Toll 样受体信号转导和抗感染免疫过程中发挥重要作用,如 S100A10 基因缺陷的巨噬细胞过度活化,分泌更多的 TNF- α 、IL-6、IL-12 和干扰素- β 等细胞因子,提示在免疫应答过程中 S100A10 可抑制多种促炎细胞因子的产生^[14]。但 S100A10 在 COPD 患者中的表达变化未见报道, S100A10 在 COPD 进程发挥的作用仍不清楚。基于此,本研究通过比较健康对照者和 COPD 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 S100A10 的表达变化,分析其表达水平与肺功能相关指标的相关性,探讨 S100A10 在 COPD 疾病过程中的潜在作用,以期 S100A10 在临床 COPD 诊疗中的应用提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 8 月至 2021 年 6 月新乡医学院附属人民医院呼吸与危重症医学科收治的 42 例 COPD 患者为研究对象,其中男 29 例,女 13 例;年龄 42 ~ 78 (62.43 \pm 2.09) 岁。病例纳入标准: (1) 符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾

病学组制定的 COPD 诊断标准^[15]; (2) 首次被诊断为 COPD; (3) 至少 0.5 a 内未服用过免疫调节剂和激素制剂; (4) 意识清晰,主动配合; (5) 患者同意加入本研究。排除标准: (1) 有支气管哮喘、间质性肺纤维化和肺癌等其他呼吸系统疾病史; (2) 合并除呼吸系统疾病以外的其他脏器严重功能障碍者,如罹患严重心血管疾病、肝肾疾病和严重自身免疫性疾病的患者; (3) 患有精神类疾病,存在交流障碍和认知障碍的患者。选择同期在新乡医学院附属人民医院体检中心体检的健康志愿者 31 例为对照组,其中男 20 例,女 11 例;年龄 37 ~ 76 (61.51 \pm 1.78) 岁。2 组受试者的性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得新乡医学院附属人民医院伦理委员会审核批准 (批准文号: 2020072001),受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟指数检测 患者入院后,应用医用身高体重测量仪测量患者身高和体质量,并计算 BMI [体质量 (kg)/身高 (m)²]; 通过询问病史,记录患者的吸烟情况,并计算吸烟指数 (每天吸烟支数 \times 吸烟年数)。

1.2.2 肺功能测定 2 组受试者休息 30 min 后,应用 RSF900 肺功能检测仪 (德国耶格公司) 检测第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 占预计值的百分比 (FEV₁% pred) 和 FEV₁ 占用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的百分比 (FEV₁/FVC) 等肺功能指标。

1.2.3 血液采集及 PBMC 分离 2 组受试者均于清晨抽取空腹外周静脉血 3 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,在超净台中无菌操作下采用 Ficoll 密度梯度离心法分离获取 PBMC。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达 取 2 组受试者 PBMC,向 PBMC 中加入 1 mL 细胞 RNA 提取液 (RNAiso Plus, 购自日本 TaKaRa 公司) 裂解细胞。室温静置 5 min,然后加入 0.2 mL 氯仿,振荡 15 s,室温静置 3 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min,取上层水相置于新 EP 管中,加入 0.5 mL 异丙醇,室温放置 10 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min,弃上清,加入 1 mL 体积分数为 75% 的乙醇进行洗涤,涡旋混合,4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 r \cdot min⁻¹ 离心

5 min, 弃上清, 然后加入 50 μL 无 RNA 酶的去离子水溶解 RNA 沉淀。用分光光度计测定 RNA 浓度, 应用 RT Master mix 反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)将细胞总 RNA 反转录成 cDNA。以反转录的 cDNA 为模板, 以 β -actin 为内参使用 TB Green Premix Ex Taq II 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)进行实时荧光定量 PCR。引物序列(由苏州金唯智生物科技有限公司合成): S100A10 正义链为 5'-CCAG-GTTTCGACAGACTCTTC-3', 反义链为 5'-CCGTTT-CATGAGCACTCTC-3', 扩增长度为 135 bp; 内参 β -actin 正义链为 5'-GGAAATCGTGCCTGACATTAA-3', 反义链为 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAGAG-3', 扩增长度 189 bp。反应程序为: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 共 40 个循环。每份标本的 S100A10 和内参均做 3 个复孔, 复孔之间的 Ct 值误差控制在 0.5 以内, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 S100A10 基因的相对表达量。

1.2.5 Western blot 法检测 PBMC 中 S100A10 蛋白表达

取 2 组受试者的 PBMC, 每份样品中加入 100 μL 放射免疫沉淀(radio-immunoprecipitation, RIPA) 蛋白裂解液(上海碧云天生物技术公司)和蛋白酶抑制剂的混合液, 冰上裂解 30 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min 后取上清液, 采用二喹啉甲酸法测定上清液蛋白浓度(二喹啉甲酸检测试剂盒购自上海碧云天生物技术公司)。在剩余样品中加入适量体积的 $5 \times$ 蛋白 loading buffer, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min, 将这些蛋白样品保存在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱。取 15 μg 蛋白样品进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后转移到聚偏二氟乙烯膜上, 加入体积分数 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 加入 S100A10 抗体(滴度 1:1 000)和 β -actin 抗体(滴度 1:1 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 次日洗膜后加入相应种属的 HRP 标记的二抗(滴度 1:5 000), 室温孵育 1 h, 然后滴加电化学发光液染色, 应用 Amersham Imager 600RGB 仪器曝光显色并进行图像采集, 使用 Image J 图像分析软件分析条带的灰度值, 目的蛋白的相对表达量以目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值表示。

1.2.6 流式细胞术检测 PBMC 细胞亚群中 S100A10 的表达 将收集的健康对照组和 COPD 组的 PBMC 保存在液氮中, 进行流式细胞术分析时, 把冻存的 PBMC 快速解冻复苏后用固定打孔试剂盒(Fixation/Permeabilization Solution Kit, 购自美国 BD 公司)进行固定打孔。PBMC 中 S100A10 应用小鼠抗人单克隆抗体(滴度 1:100, 购自美国 BD 公司)进行染色, 同型对照应用小鼠 IgG 单克隆抗体(滴度 1:100, 购自美国 Biolegend 公司)进行染色; 然后, 用别藻蓝蛋白荧光标记的兔抗小鼠的二抗(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)识别一抗。细胞充分

洗涤后, 用含体积分数 1% 小鼠血清和体积分数 1% 胎牛血清的封闭液封闭, 然后用抗体 CD4(滴度 1:200)、CD8(滴度 1:100)、CD14(滴度 1:200)和 CD19(滴度 1:200)混合液染色 30 min, 充分洗涤后, 用 FACSCanto 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测, 通过前向角散射(forward scatter, FSC)-A 和侧向角散射(side scatter, SSC)-A 排除细胞碎片, 通过 FSC-A 和 FSC-H 排除粘连的细胞, 接着分别圈出 $\text{CD4}^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 $\text{CD8}^+ \text{T}$ 淋巴细胞、 CD14^+ 单核细胞和 $\text{CD19}^+ \text{B}$ 淋巴细胞, 再分析各亚群中的 S100A10 平均荧光强度, S100A10 蛋白的相对表达量以各个亚群中 S100A10 平均荧光强度表示。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据统计与分析。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用双侧非配对 t 检验; 采用 Spearman 秩相关分析进行相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者的体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟指数及肺功能指标 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 、 FEV_1/FVC 比较 结果见表 1。COPD 组患者的 BMI、 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 、 FEV_1/FVC 显著低于健康对照组, 吸烟指数显著高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组受试者 BMI、吸烟指数及肺功能指标 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 、 FEV_1/FVC 比较

Tab. 1 Comparison of BMI, smoking index and $\text{FEV}_1\% \text{pred}$, FEV_1/FVC of the subjects between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	$\text{FEV}_1/\text{FVC}/\%$	$\text{FEV}_1\% \text{pred}$	吸烟指数
健康对照组	31	26.25 \pm 0.83	86.20 \pm 6.45	89.54 \pm 7.34	142.04 \pm 23.91
COPD 组	42	19.91 \pm 0.65	62.25 \pm 4.67	46.03 \pm 4.02	419.04 \pm 43.25
<i>t</i>		4.205	4.707	5.625	13.73
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 2 组受试者 PBMC 中 S100A10 mRNA 和蛋白相对表达量比较 结果见表 2 和图 1。COPD 组患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 和蛋白相对表达量显著低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组受试者的 PBMC 中 S100A10 mRNA 和蛋白相对表达量比较

Tab. 2 Comparison of the relative expression levels of S100A10 mRNA and protein in PBMC of the subjects between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100A10 mRNA	S100A10 蛋白
健康对照组	31	1.13 \pm 0.12	1.72 \pm 0.25
COPD 组	42	0.47 \pm 0.11	0.71 \pm 0.14
<i>t</i>		3.735	4.868
<i>P</i>		<0.05	<0.05

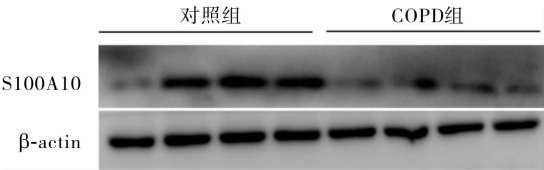


图 1 2 组受试者 PBMC 中 S100A10 蛋白的表达
Fig. 1 Expression of S100A10 protein in PBMC of subjects in the two groups

2.3 2 组受试者 PBMC 不同细胞亚群中 S100A10 蛋白相对表达量比较 结果见表 3。COPD 组患者的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD19⁺B 淋巴细胞中 S100A10 蛋白相对表达量与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);COPD 组患者的 CD14⁺单核细胞中 S100A10 蛋白相对表达量显著低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组受试者的 PBMC 不同淋巴细胞亚群中 S100A10 蛋白相对表达量比较

Tab. 3 Comparison of relative expression level of S100A10 protein in immune cell subsets of PBMC of the subjects between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	S100A10 蛋白(荧光强度)			
		CD4 ⁺ T 淋巴细胞	CD8 ⁺ T 淋巴细胞	CD14 ⁺ 单核细胞	CD19 ⁺ B 淋巴细胞
健康对照组	31	81.25 ± 7.31	6.78 ± 1.23	51.72 ± 5.34	42.16 ± 6.12
COPD 组	42	79.13 ± 6.86	6.23 ± 0.98	31.05 ± 2.98	45.81 ± 5.76
t		1.151	0.79	4.161	0.519
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.4 COPD 患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与 FEV₁%pred 的相关性分析 结果见图 2。COPD 患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与 FEV₁%pred 呈负相关($r = -0.610, P < 0.05$)。

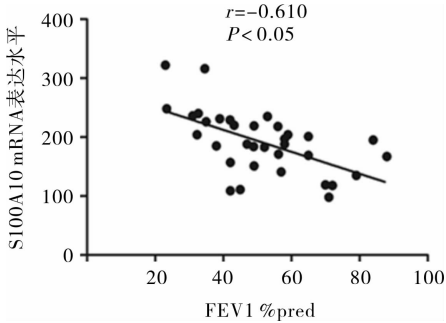


图 2 COPD 患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与 FEV₁%pred 的相关性
Fig. 2 Correlation between the level of S100A10 mRNA in PBMC and FEV₁%pred in COPD patients

3 讨论

COPD 是慢性气道炎症性疾病,气流受限呈现进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒产生异常炎症反应密切相关。在 COPD 疾病早

期即可见促炎症细胞如中性粒细胞和单核/巨噬细胞的浸润和多种促炎症介质的释放,随着疾病的进展可导致肺间质细胞不断增生,从而破坏局部肺组织的正常结构,出现肺功能受损和组织重构。本研究结果显示,COPD 组患者的吸烟指数显著高于对照组,BMI、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 显著低于健康对照组,提示 COPD 与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒产生异常炎症反应相关,COPD 患者存在一定程度的肺组织重构和肺功能受损。因此,如何有效阻止或逆转肺组织重构和肺功能受损这一过程是预防和治疗 COPD 的关键^[1,16-17]。

目前认为,S100A10 是一种抗炎蛋白,一方面参与调节血纤维蛋白溶酶原依赖的单核/巨噬细胞和中性粒细胞向炎症部位的迁移及浸润,另一方面还直接控制这些免疫细胞的活化状态以避免过度活化造成免疫病理损伤。因此,S100A10 可通过抑制固有免疫应答及随后的适应性免疫应答参与多种炎症性疾病的发病和进展。有研究报道,与健康对照者和无自杀倾向的精神疾病患者相比,有自杀倾向的精神疾病患者外周血 PBMC 中 S100A10 的表达水平显著下降,认为 PBMC 中 S100A10 的表达水平可作为评估自杀风险的潜在的生物标志物^[18]。GREEN 等^[19]研究报道,帕金森病患者 PBMC 中 S100A10 的表达水平显著降低,单核细胞、自然杀伤细胞和 CD8⁺毒性 T 淋巴细胞中 S100A10 的表达水平与帕金森病的严重程度呈正相关,自然杀伤细胞中 S100A10 的表达水平与抑郁评分亦呈正相关的关系。以上这些研究结果提示,循环外周血中免疫细胞上的 S100A10 表达水平与帕金森病的进程和抑郁的程度存在关联。但是 S100A10 在 COPD 患者中的表达变化及是否参与 COPD 疾病进程尚不明确。

本研究结果显示,COPD 组患者的 PBMC 中 S100A10 mRNA 和蛋白相对表达量显著低于健康对照组,且 COPD 组患者的 CD14⁺单核细胞中 S100A10 蛋白相对表达量显著低于健康对照组,而 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD19⁺B 淋巴细胞中 S100A10 蛋白相对表达量与健康对照组比较无显著差异,这一结果提示,S100A10 可能是选择性地通过影响单核细胞的功能参与 COPD 进程。COPD 发病过程中在多种刺激因素的作用下,如急性加重期常伴有流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌等多种细菌感染,可使 COPD 患者的免疫系统被异常活化,从而诱导单核/巨噬细胞活化,释放大量的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎介质,CD4⁺效应性 T 淋巴细胞活化分泌 IL-17 和 IL-23 等细胞因子,这些促炎介质

和细胞因子作用于 PBMC, 进而抑制 S100A10 的表达。有研究报道, COPD 患者中 CD45⁺ CD11b⁺ F4/80⁺ 巨噬细胞和 CD4⁺ T 淋巴细胞和 Th17 细胞数量和比例增加, 而调节性 T 细胞的数量和比例减少^[20-22]。S100A10 作为一种重要的抗炎蛋白, 其表达被抑制可能意味着其抑制炎症反应的能力被削弱。本研究通过分析 S100A10 mRNA 表达水平与肺功能指标 FEV₁% pred 的相关性发现, COPD 患者 PBMC 中 S100A10 mRNA 表达水平与肺功能指标 FEV₁% pred 存在明显的负相关, 证实 S100A10 mRNA 表达在 COPD 发病过程中具有重要作用。

综上所述, COPD 患者 PBMC 中 S100A10 呈异常表达, 可选择性地通过影响单核细胞的功能参与 COPD 进程, 但其细胞和分子机制以及能否作为生物标志物用于临床诊断 COPD 和成为潜在治疗靶点有待于进一步深入的研究。

参考文献:

- [1] WANG C, ZHOU J, WANG J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248.
- [2] DAVID B, BAFADHEL M, KOENDERMAN L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait[J]. *Thorax*, 2021, 76(2): 188-195.
- [3] 宋永娜, 郭林青, 陈秋生, 等. 外周血细胞因子及 T 淋巴细胞水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(4): 332-336.
- [4] SONG Y N, GUO L Q, CHEN Q S, et al. Correlations of cytokines and T lymphocyte level in peripheral blood and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2021, 38(4): 332-336.
- [5] QIN K, XU B, PANG M, et al. The functions of CD4 T-helper lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 173-178.
- [6] SEO J S, SVENNINGSSON P. Modulation of ion channels and receptors by p11 (S100A10) [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(7): 487-497.
- [7] GONZALEZ L, GARRIE K, TURNER M, et al. Role of S100 proteins in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(6): 118677.
- [8] YAO S, YANG X, AN J, et al. Role of the S100 protein family in liver disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3): 166.
- [9] BHARADWAJ V, KEMPSTER E, WAISMAN D M. The Annexin A2/S100A10 complex: the mutualistic symbiosis of two distinct proteins [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1849.
- [10] SALLE V, SAGNIER A, DIOUF M, et al. Prevalence of anti-S100A10 antibodies in antiphospholipid syndrome patients [J]. *Thromb Res*, 2019, 179: 15-19.
- [11] LU H, XIE Y, TRAN L, et al. Chemotherapy-induced S100A10 recruits KDM6A to facilitate OCT4-mediated breast cancer stemness [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4607-4623.
- [12] SAIKI Y, HORII A. Multiple functions of S100A10, an important cancer promoter [J]. *Pathol Int*, 2019, 69(11): 629-636.
- [13] O'CONNELL P A, SURETTE A P, LIWSKI R S, et al. S100A10 regulates plasminogen-dependent macrophage invasion [J]. *Blood*, 2010, 116(7): 1136-1146.
- [14] PHIPPS K D, SURETTE A P, O'CONNELL P A, et al. Plasminogen receptor S100A10 is essential for the migration of tumor-promoting macrophages into tumor sites [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6676-6683.
- [15] LOU Y, HAN M, LIU H, et al. Essential roles of S100A10 in Toll-like receptor signaling and immunity to infection [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(10): 1053-1062.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [17] CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE GROUP OF CHINESE THORACIC SOCIETY, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMMITTEE OF CHINESE ASSOCIATION OF CHEST PHYSICIAN. Guideline for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(3): 170-205.
- [18] ABBASZADEH H, GHORBANI F, ABBASPOUR-AGHDAM S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 262.
- [19] NASRI A, FOISSET F, AHMED E, et al. Roles of mesenchymal cells in the lung: from lung development to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 10(12): 3467.
- [20] ZHANG L, SU T P, CHOI K, et al. P11 (S100A10) as a potential biomarker of psychiatric patients at risk of suicide [J]. *J Psychiatry Res*, 2011, 45(4): 435-441.
- [21] GREEN H, ZHANG X, TIKLOVA K, et al. Alterations of p11 in brain tissue and peripheral blood leukocytes in Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(10): 2735-2740.
- [22] DI STEFANO A, CARAMORI G, BARCZYK A, et al. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD [J]. *Thorax*, 2014, 69(6): 516-524.
- [23] LIU J, OUYANG Y, ZHANG Z, et al. The role of Th17 cells: explanation of relationship between periodontitis and COPD [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(9): 1011-1024.
- [24] NI L, DONG L. Roles of myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1431.

(本文编辑:周二强)