

· 综 述 ·

S100B 蛋白的生物学功能及其在阿尔茨海默病中的作用研究

徐小童 李晓骝* 张许来

(合肥市第四人民医院, 安徽 合肥 230022)

* 通信作者: 李晓骝, E-mail: lixiaosi888@126.com

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种以认知功能退化为主要临床表现的疾病,具有起病隐匿、早期诊断困难的特点,严重危害中老年人的身心健康,影响其生活质量。提高AD的早期识别和诊断率,尽早治疗以延缓病情发展是改善患者生活质量,减少社会、家庭负担的重要前提。脑组织中特异性表达的S100B蛋白水平可能与AD的发生发展密切相关。本文对S100B蛋白的生物学功能及其在AD中的作用进行综述,以期对AD的诊疗提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 脑脊液; 血清; S100B 蛋白检测

中图分类号: R749.1

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.06.019

Biological function of S100B protein and its role in Alzheimer's disease

Xu Xiaotong, Li Xiaosi*, Zhang Xulai

(Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230022, China)

* Corresponding author: Li Xiaosi, E-mail: lixiaosi888@126.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a common clinical disease, and AD patients suffer from a progressive decline of cognitive functions. It is a disease characterized by insidious onset and difficult diagnosis in early stage. Many middle aged and elderly people suffered from AD and their physical, psychological health and life quality were affected. Improving the early recognition and diagnosis rate and delaying the development of AD would be of benefit to the patients on improving their life quality, reducing the burden of the society and their families. Previous studies showed that the level of specifically expressed S100B protein in brain tissue may be closely related to the occurrence and development of AD. This article reviews the biological function of S100B protein and its role in AD, in order to provide references for the diagnosis and treatment of AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Cerebrospinal fluid; Serum; S100B protein detection

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年性痴呆的常见类型之一,是以认知功能逐渐丧失为主要特征的进行性、慢性神经退行性疾病。自1906年德国神经病理学家 Alois Alzheimer 在南德地区精神病学术年会首次报道以来,人类对AD的认识不断加深。2016年世界阿尔茨海默病报告显示,中国AD患者超过800万,年龄>65岁老年人群中AD的发病率为4%~6%^[1]。AD发病隐匿、病程较长、治疗效果不佳,给患者及其家庭和社会带来沉重负担。美国国立老化研究所与AD协会工作组于2011年对AD的治疗指南进行了修订。新修订的治疗指南认为AD分为轻度认知障碍前期(pre-MCI)、轻度认知功能损害和痴呆三个阶段^[2-3]。提高AD的早期诊断率是进行早期治疗以延缓病情发展、改善患者生活质量的重要前提。AD的临床诊断需要详细的病史资料,目前用于对AD进行辅助诊断的工

具和检查方法主要包括简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、长谷川痴呆量表(Hastgawa Dementia Scale, HDS)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、神经系统体格检查和影像学检查等。临床上迫切需要高特异性、高敏感性,并能准确反映病程分期的诊断指标。随着新的靶向蛋白如Tau蛋白、 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)、嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CGA)、S100蛋白家族等在AD病理生理学中的作用被揭示,越来越多的研究开始探索AD的诊断标记物^[4]。S100蛋白家族中的S100B蛋白是一种可以在脑组织和脑脊液中被检测到的脑内特异性蛋白,在人体的神经发育和退行性改变中发挥重要作用,与AD的病理生理学进程密切相关^[5]。S100B蛋白易于检测、特异性高,近年来,S100B蛋白与AD之间的关系已被初步证实,但相关研究较少,本文对S100B蛋白的生物学功能及其在AD中的作用进行综述,以期对AD的诊疗提供参考。

项目基金: 国家科技部项目(2016YFC1305900)

1 S100B 蛋白命名及分布

S100 蛋白又被称为钙粒蛋白,1965 年 Moore 等^[6]研究显示,几乎在所有物种的大脑内都存在该蛋白,其溶于饱和硝酸铵溶液,故称之为 S100 蛋白。S100 蛋白含有 α 和 β 两种亚基,包括三种组合形式: S100 $\alpha\beta$ 、S100 $\alpha\alpha$ 和 S100 $\beta\beta$ 。S100 家族分布于多种组织,其中一些蛋白存在于特定的组织中。如 S100 $\beta\beta$ 主要存在于雪旺氏细胞和神经胶质细胞中, S100 $\alpha\beta$ 主要存在于神经胶质细胞中, S100 $\alpha\alpha$ 主要存在于大多数横纹肌和肾脏中^[7]。S100 蛋白可被分泌到细胞外环境中,并可作为危险因素影响神经系统疾病的病理生理过程。S100B 蛋白包括 S100 $\alpha\beta$ 和 S100 $\beta\beta$ 两个亚型,其分子量约 21KD,多分布于细胞浆与细胞核内,主要由神经胶质细胞合成和分泌,尤其是星形胶质细胞^[8]。其分泌与白介素-2、应激、促炎细胞因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 相关,可能是依赖于细胞表面受体和晚期糖基化终产物受体的存在而激活,受丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 及 NF- κ B 受体激活蛋白 (RANK) 信号通路调控^[9-11]。在哺乳动物中, S100B 蛋白通过肾脏代谢和排泄,生物半衰期为 2 h。S100B 蛋白约 96% 存在于脑内,在中枢神经系统中的含量丰富 (3500 ng/mg 蛋白),占脑内可溶性蛋白总量的 0.1%~0.2%,远高于其他组织含量 (100~200 ng/mg 蛋白)。被认为是脑内特异性蛋白,研究显示 S100B 与神经退行性病变、损伤密切相关^[12]。

2 S100B 蛋白的生物学功能

S100B 蛋白是一种钙传感蛋白,在细胞的增殖、分化、能量代谢、细胞膜构成、抗氧化性损伤、细胞凋亡及细胞内信号传导中均发挥重要作用^[8]。细胞外的 S100B 蛋白通过旁分泌作用于神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞,进而参与中枢神经系统的发育和稳态维护。细胞内的 S100B 蛋白参与钙离子稳定、蛋白磷酸化,调控细胞生长、分化及代谢过程。

S100B 蛋白具有剂量依赖的双重功能。在生理浓度即皮摩尔或纳摩尔水平, S100B 蛋白具有神经营养作用;在微摩尔水平, S100B 蛋白具有神经毒性作用,可诱导促炎细胞因子释放,如白介素 1 β (IL-1 β)、TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶等,通过一氧化氮依赖途径诱导神经元细胞死亡,过度表达的 S100B 蛋白可通过钙依赖途径诱导神经系统退行性变^[11-13]。

3 S100B 蛋白在 AD 中的作用

在 AD 的病理生理过程中,神经纤维团块及老

年斑的形成是两个重要的病理特征,神经炎症反应贯穿于 AD 发展的病理过程。胶质细胞激活引发的反应性胶质增生是神经炎症反应的重要标志。 β 淀粉样蛋白可导致反应性胶质增生,并引起炎症反应释放神经毒性因子,是导致 AD 及引发疾病的重要因素^[14]。在 AD 的进程中,反应性胶质增生的一个重要特征是 S100B 过度表达。当细胞外释放的 S100B 蛋白浓度累积达到微摩尔量级时, S100B 蛋白在晚期糖基化终末产物受体表面引发 MAPK 磷酸化,激活 NF- κ B,该过程将进一步促进促炎细胞因子和诱导型一氧化氮合酶的转录,并加重细胞损伤、促发炎症反应过程^[15-16]。

Son 等^[17]对一般人群中的 S100B 蛋白及其相关生理特征进行探索,结果显示 S100B 蛋白的表达与年龄相关。Wu 等^[18]研究显示,在发育过程中增加 S100B 蛋白表达对大脑发育和大脑功能的建立至关重要,随着年龄的增加,AD 的发生率也逐渐增高,这可能与 S100B 蛋白的过度表达有关。与之类似的研究结果还有,伴随着衰老过程, S100B 蛋白的表达水平显著升高,老年期 S100B 蛋白的过度表达可能会增加脑内神经细胞对某些病理性作用因子的易感性,在 AD 患者的老年斑区及弥散性 A β 沉积区域常存在 S100B 蛋白大量聚集^[19]。

1994 年 Barger 等^[20]首次报道, S100B 蛋白在 AD 患者的脑部淀粉样斑块和脑积液中均有表达。Petzold 等^[21]将 AD 患者的脑脊液与非 AD 型痴呆、非炎性神经系统疾病患者的脑脊液进行比较,结果显示前者脑脊液中的 S100B 蛋白水平较后者高,提示 S100B 蛋白对中枢神经系统病变具有较好的特异性。此后多项研究探索 S100B 蛋白在 AD 诊断中的作用以及通过 AD 患者外周静脉血检测 S100B 蛋白水平的可行性,结果显示 S100B 蛋白可较为灵敏地反映中枢神经退行性病变^[14]。

此外,研究者还对 S100B 蛋白与 AD 发展阶段的关系进行了探索性研究。主要是对临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR)、MoCA 等工具与 S100B 蛋白水平进行量化分析。Peskind 等^[22]根据 CDR 评分将 AD 患者分为早、中、晚期,对不同分期 AD 患者的 S100B 蛋白表达水平进行研究,结果显示早、中期患者脑脊液的 S100B 蛋白浓度高于晚期患者。提示可将 S100B 蛋白作为反映 AD 患者认知状态及判断疾病进展的标志物。李清华等^[23]探索 AD 患者、轻度认知功能障碍患者和正常对照组血清 S100B 蛋白水平与 MoCA 评分的关系,结果显示 AD 患者的血清 S100B 蛋白水平与 MoCA 评分呈

负相关。Chen 等^[24]关于静脉注射利多卡因对老年脊柱手术后早期认知功能障碍的保护作用研究显示,S100B 蛋白水平与 CDR 评分呈正相关,与 MMSE 评分呈负相关。黄隽超等^[25]对 AD 患者血清 S100B 蛋白、抗脑抗体浓度与认知功能的关系进行研究,结果显示与无认知功能损伤的老年人群相比,AD 患者血清 S100B 蛋白、抗脑抗体浓度更高。

在敲除 S100B 蛋白的转基因小鼠中,其海马 CA1 区的空间记忆、恐惧记忆、长期增益效应明显增强,这一效应可以通过对海马进行 S100B 再灌注而得到逆转。在 S100B 基因敲除的小鼠模型中,脑部淀粉样斑块的蓄积量减少^[26]。通过 arundic 酸抑制 S100B 蛋白,可使阿尔茨海默病转基因模型 Tg2576 小鼠中的脑内淀粉斑块含量下降,而过度表达 S100B 蛋白将通过强化星状神经胶质细胞和小神经胶质细胞的功能加速 AD 患者的神经病理生理过程^[27]。

4 结 论

S100B 是一种具有浓度依赖性的脑内特异性蛋白,在神经细胞增殖、分化、能量代谢、细胞膜结构、抗氧化损伤及细胞凋亡信号传导等过程中起正性或负性调控作用。游离型 S100B 蛋白的表达水平与 AD 相关,可作为反映 AD 病变性质和判断疾病进展的标志物。外周血检测具有创伤小、检测便捷的优点,是具有临床应用前景的检测方式,但存在限制性:首先,S100B 蛋白是一种大分子量蛋白,完整通过血脑屏障较为困难,故外周血 S100B 蛋白水平可能难以反映脑脊液中的水平^[27];其次,外周血中 S100B 蛋白的来源尚不完全明确,研究显示在椎体、骨质损伤及剧烈运动后也可引起外周血 S100B 蛋白水平升高,原因可能与体温升高或血脑屏障改变可引起进入外周血的 S100B 蛋白含量增加有关^[28]。因此,脑脊液检测仍是目前反映游离 S100B 蛋白水平较为可靠和精确的方式^[29]。在今后的研究中,建议对 S100B 蛋白水平与 AD 间的关系进一步量化,建立外周血与脑脊液中 S100B 蛋白水平的关系,提升检测的精确性、可靠性及可操作性,以期为 AD 的临床诊断和治疗提供更有价值的参考。

参考文献

[1] Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, et al. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future [R]. London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2016.

[2] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组:对阿尔茨海默病诊断指南的推荐和介绍 [J]. 贾建平,李丹,闾芳菊,等译. 中华神经科杂志,2012,45(5):332-335.

[3] Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组:阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊断标准推荐 [J]. 贾建平,陆璐,张逸驰,等译. 中华神经科杂志,2012,45(5):345-351.

[4] Zhang R, Simon G, Yu F. Advancing Alzheimer's research: a review of big data promises [J]. Int J Med Inform, 2017,106:48-56.

[5] Lippi G, Cervellin G. Protein S100B: from cancer diagnostics to the evaluation of mild traumatic brain injury [J]. Clin Chem Lab Med, 2016,54(5):703-705.

[6] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1965,19(6):739-744.

[7] Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB. S100 proteins in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2015,15(2):96-109.

[8] Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, et al. S100 B: a new concept in neurocritical care [J]. Iran J Neurol, 2017,16(2):83-89.

[9] 李季林,盛罗平,陈仁辉,等. S100B 蛋白浓度的测定对颅脑损伤分型与判断预后的意义 [J]. 中华全科医学,2013,11(10):1509-1510.

[10] Serrano A, Donno C, Giannetti S, et al. The astrocytic S100B protein with its receptor RAGE is aberrantly expressed in SOD1G93A models, and its inhibition decreases the expression of proinflammatory genes [J]. Mediators Inflamm, 2017:1626204.

[11] Ye H, Wang L, Yang XK, et al. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis [J]. J Neurol Sci. 2015,348(1-2):81-88.

[12] Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, et al. S100B protein in tissue development, repair and regeneration [J]. World J Biol Chem, 2013,4(1):1-12.

[13] Calcagnini O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving [J]. BMC Neurol, 2016,16(1):200.

[14] Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014 [J]. J Intern Med, 2014,275(3):251-283.

[15] Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, et al. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglial cells and induces autocrine nitric oxide production [J]. Neurogastroenterol Motil, 2011,23(9):e372-e382.

[16] Cirillo C, Capoccia E, Iuvone T, et al. S100B inhibitor pentamidine attenuates reactive gliosis and reduces neuronal loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Biomed Res Int, 2015:508342.

[17] Son KH, Son M, Ahn H, et al. Age-related accumulation of advanced glycation end-products-albumin, S100 β , and the expressions of advanced glycation end product receptor differ in visceral and subcutaneous fat [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016,477(2):271-276.

- [18] Wu H, Brown EV, Acharya NK, et al. Age-dependent increase of blood-brain barrier permeability and neuron-binding autoantibodies in S100B knockout mice [J]. *Brain Res*, 2016, 1637: 154-167.
- [19] 祖衡兵, 陈生弟, 梁梁, 等. 阿尔茨海默病发病中 β 淀粉样蛋白 40 诱导白细胞介素-1 α 和 S100 β 表达的意义 [J]. *中国组织工程研究*, 2003, 7(28): 3808-3809.
- [20] Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation [J]. *Brain Res*, 1995, 677(1): 167-170.
- [21] Petzold A, Jenkins R, Watt HC, et al. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 336(3): 167-170.
- [22] Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, et al. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2001, 39(5-6): 409-413.
- [23] 李清华, 包红, 肖伟忠, 等. 血清 S100 β , 内皮素-1 和血管内皮生长因子测定在老年认知功能障碍疾病诊断中的意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(12): 2335-2337.
- [24] Chen K, Wei P, Zheng Q, et al. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1402-1407.
- [25] 黄隽超, 尚兰, 张建新, 等. 阿尔茨海默病患者血清 S100B 蛋白和抗脑抗体浓度与认知功能关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(7): 523-527.
- [26] Mori T, Town T, Tan J, et al. Arundic acid ameliorates cerebral amyloidosis and gliosis in Alzheimer transgenic mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(2): 571-578.
- [27] Yeh CW, Yeh SH, Shie FS, et al. Impaired cognition and cerebral glucose regulation are associated with astrocyte activation in the parenchyma of metabolically stressed APP^{swe}/PS1^{DE9} mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(11): 2984-2994.
- [28] Peng QL, Tao SH, Yu N, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(1): 1-9.
- [29] Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 145: 79-83.

(收稿日期: 2018-06-28)

(本文编辑: 唐雪莉)