

• 综 述 •

S100A8/A9 在炎症中的作用及机制*

马紫微^{1,2}, 曾 璐^{1,2}, 何旻蕙^{1,2}, 邹先琼^{1,2△}
(桂林医学院: 1. 科学实验中心; 2. 基础医学院, 广西 桂林 541199)

[摘 要] S100A8 和 S100A9 属于 S100 钙结合蛋白家族, 其主要在粒细胞和单核细胞中表达。近年来, 研究发现 S100A8/A9 在炎症过程中发挥关键作用。S100A8/A9 已被证实在感染性炎症、代谢性炎症、免疫性疾病及退行性疾病等多种炎症相关疾病中发挥着重要作用。因此, 深入研究 S100A8/A9 在炎症性疾病中的作用及机制对于揭示疾病的发生发展过程、开发新的诊断工具和治疗策略具有重大意义。该文综述了 S100A8/A9 在炎症相关疾病中的作用及机制, 旨在为这些疾病的诊断、治疗和预防提供新的视角和思路。

[关键词] S100A8/A9; 钙卫蛋白; 炎症; 作用机制; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2025. 04. 035 **中图法分类号:** R392
文章编号: 1009-5519(2025)04-0984-05 **文献标识码:** A

The role and mechanism of S100A8/A9 in inflammation*
MA Ziwei^{1,2}, ZENG Lu^{1,2}, HE Minhui^{1,2}, ZOU Xianqiong^{1,2△}
(1. *Science Experiment Center*; 2. *College of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China*)

[Abstract] S100A8 and S100A9 belong to the S100 family of calcium-binding protein, which are primarily expressed in granulocytes and monocytes. In recent years, studies have found that S100A8/A9 plays a key role in the inflammatory process. S100A8/A9 has been proven to play an important role in various inflammatory-related diseases, including infectious inflammation, metabolic inflammation, immune diseases, and degenerative diseases. Therefore, in-depth research on the role and mechanisms of S100A8/A9 in inflammatory diseases is of great significance for revealing the occurrence and development process of diseases, developing new diagnostic tools, and therapeutic strategies. This article reviewed the role and mechanisms of S100A8/A9 in inflammatory-related diseases, aiming to provide new perspectives and ideas for the diagnosis, treatment, and prevention of these diseases.

[Key words] S100A8/A9; Calprotectin; Inflammation; Mechanism of action; Review

炎症是生物体对细胞损伤、感染或刺激所产生的一种复杂的生物学反应, 对维持机体内环境稳定和抵御疾病至关重要, 但过度或持续的炎症会损害组织。近年来, 越来越多的研究已经证实 S100A8/A9 在炎症和免疫反应中发挥重要作用, 其在细胞内外具有广泛生物学功能。S100A8 和 S100A9 在炎症性疾病中显著上调, 可作为炎症性疾病诊断和疾病活动监测的生物标志物^[1]。因此, 研究 S100A8/A9 在炎症中的作用及机制有助于更深入地理解炎症机制, 揭示新的治疗靶点及为开发针对这些疾病的创新治疗方法和生物标志物提供线索。

1 S100A8/A9 的概述

S100A8 和 S100A9 (又称 MRP8 和 MRP14) 是 S100 蛋白家族的成员, 亦被称为钙粒蛋白 A 和钙粒蛋白 B。在钙离子(Ca²⁺)参与下, S100A8 和 S100A9

主要形成非共价结合的异二聚体(S100A8/A9), 即钙卫蛋白^[2]。S100A8 和 S100A9 都具有带电荷氨基酸残基的螺旋-环-螺旋基序, 导致它们对二价离子, 如 Ca²⁺ 和锌离子(Zn²⁺) 高亲和力。与金属离子结合能够调节 S100 蛋白的构象、折叠和寡聚化, 进而对其功能产生影响。S100A8 和 S100A9 主要源自免疫细胞, 通常在中性粒细胞、单核细胞及其他免疫细胞中被表达。S100A8/A9 在中性粒细胞中约占细胞质蛋白的 45%^[3], 而在单核细胞中, 其组成性表达的水平显著较低(5%)^[4]。在特定情况下, 包括软骨细胞、肌细胞、内皮细胞、上皮细胞、角化细胞在内的多种细胞类型, 同样能够表达和分泌 S100A8/A9^[5]。

2 S100A8/A9 的生物学功能

在细胞内, S100A8/A9 在 Ca²⁺ 存在的情况下, 促进微管聚合和微管蛋白丝的形成, 稳定了细胞骨架。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160185); 广西自然科学基金项目(2020GXNSFDA238026)。

△ 通信作者, E-mail: zouxq019@glmc.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.0828.006\(2025-03-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.0828.006(2025-03-19))

炎症期间, S100A9 通过 Ca^{2+} 和 p38 MAPK 信号通路被磷酸化, 逆转了微管的形成, 导致细胞骨架重排及有效的白细胞迁移。S100A8/A9 通过其末端上的疏水区域以 Ca^{2+} 依赖的方式与花生四烯酸(AA) 结合^[4]。S100A8/A9-AA 复合物可被炎性病灶处的浸润细胞内化, 用于合成炎性介质, 如白三烯 B₄, 其可触发白细胞脱粒及血管内皮细胞的损伤, 进而促进炎症反应的发生。S100A8/A9 以“营养免疫”的方式螯合入侵宿主的病原体所必需的金属离子, 直接抑制病原体在宿主体内的生长。

在细胞外, S100A8/A9 通过与相关受体结合来发挥其效应功能, 如 Toll 样受体 4(TLR4) 和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)。S100A8/A9 作为炎症过程中调控白细胞招募级联的关键因子, 不仅可诱导中性粒细胞趋化及驱动其向炎症部位迁移, 还可以修饰内皮细胞之间的细胞间接触, 提高血管壁的通透性, 进而促进白细胞的外渗。作为损伤相关分子模式(DAMPs) 分子, S100A8/A9 能够激活 TLR4 信号通路, 并通过激活核因子- κB (NF- κB) 和 p38 MAPK 通路, 引发多种促炎性细胞因子的分泌, 如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF) 等^[6]。S100A8/A9 通过螯合和隔离 Zn^{2+} 和锰离子(Mn^{2+}), 产生直接的抗菌特性, 这一过程剥夺了微生物所需的营养物质, 抑制了细胞生长^[7]。在特定环境下, S100A8/A9 还表现出抗炎特性。S100A8/A9 对细胞增殖有剂量依赖性作用^[4], 其在较低浓度下发挥增殖活性, 而高浓度时则诱发细胞凋亡^[8]。

3 S100A8/A9 在炎症相关疾病中的作用及机制

3.1 S100A8/A9 与感染性炎症 牙周炎是一种由口腔微生物感染所引起的慢性感染性疾病, 在牙周炎患者的唾液、血清及龈沟液中, 均检测到了较高水平的 S100A8/A9。在一项实验性研究中, 结扎诱导所建立的小鼠牙周炎模型揭示了 S100A8/A9 的高表达现象。该研究发现, S100A8/A9 能够缓解牙周病引起的菌群异常, 并减轻牙周炎的早期免疫细胞浸润及牙槽骨的丢失^[9]。在脓毒症发生期间, S100A8/A9 可激活单核细胞上典型的 TLR4 信号通路, 这一过程受到髓系分化初级反应蛋白 88(MyD88) 和白细胞介素-1 受体相关激酶-1(IRAK-1) 的促进作用, 进而促进 NF- κB 相关的促炎介质的基因表达, 如 TNF- α 和 IL-6 的表达^[10]。与健康受试者相比, 患有危重症脓毒症患者的 S100A8/A9 水平显著升高^[10]。S100A8/A9 通过激活 ERK1/2-Drp1 所介导的线粒体裂变和呼吸功能障碍, 可以导致脓毒症诱发的心肌病^[11]。S100A9 在脓毒症介导的急性肝损伤中, 通过调控 AKT-AMPK 依赖的线粒体能量代谢表现出显著的促炎效应^[12]。在新型冠状病毒感染(COVID-19) 中, S100A8/A9-TLR4 信号通路可介导异常的免疫应答^[13]。在 COVID-19 中, S100A8/A9 促进了一组异常的中性粒细

胞形成和趋化, 导致了致命的 COVID-19 及细胞因子风暴^[14]。S100A8/A9 的特异性抑制剂帕奎莫德可以阻止 S100A8/A9-TLR4 的相互作用, 通过限制 S100A8 和 Ly6g 的过表达来改善疾病, 从而减少病毒载量及异常的中性粒细胞群^[14]。S100A8/A9 水平在 COVID-19 患者的血清样本^[13] 及粪便样本中高表达, 同时与疾病严重程度和死亡率之间存在正向关联^[15]。乙型肝炎病毒感染可提高肝细胞中 S100A9 的表达, 且慢性乙型肝炎患者的血清 S100A9 水平与病毒载量具有相关性。此外, 慢性乙型肝炎患者的 S100A9 水平与肝坏死炎症标志物之间存在正相关性, 提示 S100A9 参与肝坏死炎症^[16]。

以上研究表明, S100A8/A9 在牙周炎中主要扮演抗菌蛋白的角色, 发挥保护作用。然而, 在 COVID-19、慢性乙型肝炎及脓毒症相关疾病中, S100A8/A9 则表现出有害效应。因此, S100A8/A9 在感染性炎症疾病中发挥着重要的作用。在这些疾病中, S100A8/A9 的水平显著升高, 表明其可作为潜在的生物标志物。此外, 针对 S100A8/A9 的靶向治疗可能成为预防和治疗感染相关炎症疾病的一个有希望的策略。

3.2 S100A8/A9 与代谢性炎症 在 1 型糖尿病(T1D) 的治疗中, 重组 S100A9(同型二聚体) 治疗能够将治疗性胰岛素的需求降低一半, 并能优化血糖控制, 且不会引起 T1D 啮齿动物的糖尿病酮症酸中毒及低血糖现象^[17]。在机制层面, S100A9 通过以 TLR4 依赖的方式增强骨骼肌组织的葡萄糖摄取, 从而抑制高血糖^[17]。当 T1D 小鼠存在异常的全身炎症时, 通过单独使用 S100A9 或与低剂量胰岛素联合治疗可以有效消退这些异常的全身炎症, 表明 S100A9 在 T1D 中发挥着强效的抗炎作用^[17]。在非实质肝细胞中, S100A9 通过雷帕霉素复合物 1(mTORC1) 轴的 TLR4 机制靶点抑制不受控的生酮作用, 延长了 T1D 小鼠的寿命^[18]。

肥胖中增加的饱和游离脂肪酸与 S100A9 共同作用, 促进巨噬细胞释放 TLR4 和炎症小体依赖的 IL-1 β , 加剧了 S100A9 的表达, 在肥胖皮肤炎症中引发了 S100A9 持续过表达的恶性循环^[19]。S100A9 的过表达在肥胖中除了趋化和促炎作用外, 还损害巨噬细胞分化, 放大皮肤炎症并延缓消退, 损害皮肤修复^[19]。在痛风患者中, S100A8 和 S100A9 可作为内源性 TLR4 配体增强尿酸单钠晶体诱导的 IL-1 β 分泌^[20], 在痛风的发病机制中发挥作用。在痛风患者的滑膜、痛风石和血清中可观察到 S100A8/A9 蛋白的水平是升高的, 并且与疾病活动度有关^[21], 并会随着炎症消退而减少, 这表明 S100A8/A9 可能是监测痛风治疗反应的一种很有前景的生物标志物。

以上研究表明, S100A9 可以改善高血糖、减少治疗性胰岛素需求并具有抗炎作用。在 T1D 中, S100A9 可通过激活 T1D 小鼠肝非实质细胞中的

TLR4-mTORC1 信号轴来发挥其降低高酮血症的作用。此外, S100A9-TLR4 骨骼肌轴是改善 T1D 治疗的一个很有前景的治疗靶点。而在肥胖症中, S100A9 的过表达会加剧肥胖皮肤炎症。因此, S100A8/A9 在代谢性炎症性疾病中的作用是多方面的。在代谢性炎症性疾病中, S100A8/A9 呈现出疾病特异性的分泌与分布模式, 且在血清及炎症区域均检测到其水平显著上升。因此, S100A8/A9 可作为代谢性炎症疾病活动的生物标志物及潜在的治疗靶点。

3.3 S100A8/A9 与免疫性疾病 银屑病是一种常见的由免疫系统介导的炎症性皮肤病。在患有银屑病个体的皮肤和血清中可检测到 S100A8/A9 水平是显著上升的, 并且与疾病的活动性呈现相关性^[22]。因此, S100A8/A9 可作为银屑病的一种潜在生物标志物。在银屑病的发病机制中, IL-23/Th17 轴起到了至关重要的作用^[23], 其可刺激角质形成细胞(KC)和内皮细胞的增殖, 以及抗菌肽如 S100A8/A9 的产生, 与银屑病的发病机制有关^[22]。KC 衍生因子(包括抗菌肽)的释放具有关键作用。S100A9 主要来源于 KC, 其能够激活树突状细胞(DC), 使其释放 IL-23。当 IL-23 与未活化的 Th17 细胞表面上调的 IL-23R 结合后会激活 T 细胞, 如 Th17 和 $\gamma\delta$ T 细胞, 这些活化的 T 细胞可产生 IL-17^[24]。在银屑病的发病机制中, 活化的 Th17 细胞发挥着核心的作用, 其可产生多种炎症细胞因子, 如 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-26 和 IL-21 等^[25]。IL-17 直接与 KC 结合, 会诱导产生更多的炎症细胞因子及趋化因子, 这有助于募集中性粒细胞及产生 IL-17 的 T 细胞, 从而进一步加剧了银屑病的炎症级联反应^[24]。

通过调节补体成分 C3, S100A9 也可参与银屑病的病理变化。此外, 通过双敲除 Jun/Junb 基因使 S100A9 缺失, 可以显著减轻小鼠的银屑病样皮肤病和炎症^[23, 25]。而另一项研究发现, 与野生型小鼠相比, S100A8^{-/-}和 S100A9^{-/-}银屑病小鼠(咪喹莫特银屑病小鼠模型)表现出更严重的临床症状。在缺失 S100A8 及 S100A9 时, 可观测到 CD4⁺ T 细胞中 IL-17A 和 IL-17F 的产生增多, 以及皮肤中中性粒细胞浸润增多的现象。IL-17A 和 IL-17F 的增多可促进 KC 增殖及炎症细胞向皮肤迁移, 加剧了银屑病症状。此外, 研究发现抗 IL-17A 和 IL-17F 治疗可以减轻 S100A8^{-/-}和 S100A9^{-/-}小鼠的银屑病症状和皮肤增生^[22]。

上述研究揭示, S100A8 和 S100A9 通过阻止 IL-17A 和 IL-17F 的产生, 能够抑制银屑病皮肤炎症。这一发现与 Jun 和 JunB 双敲除银屑病模型中 S100A9 缺失所表现出的保护性作用形成鲜明对比。因此, S100A8 和 S100A9 蛋白可以同时发挥促炎活性和抗炎活性, 这取决于疾病模型和受影响的组织部位。

在系统性红斑狼疮(SLE)的发病机制中, TLR7 发挥至关重要的作用。S100A8/A9 能够有效促进 TLR7 信号通路的激活, 并且能显著增强巨噬细胞分泌干扰素- γ (IFN- γ)^[26]。在 SLE 的发病机制中, S100A8/A9 主要来源于髓源性抑制细胞(MDSCs)。S100A8/A9 可上调巨噬细胞分泌 IFN- γ , 而 IFN- γ 随后以自分泌的方式促进 TLR7 通路的激活。因此, 研究结果表明, 通过 S100A8/A9-IFN- γ 轴, MDSCs 可促进 DC 和巨噬细胞的激活, 从而加剧了 TLR7 所介导的狼疮发病机制^[26], 因此, S100A8/A9 在 SLE 的发病机制中起重要作用。此外, 相对于健康者, 在 SLE 患者的血清、唾液及尿液中可检测到 S100A8 蛋白的表达水平显著升高, 并且与疾病的活动性标志物存在关联^[27]。因此, S100A8 蛋白可被视为 SLE 的一个潜在生物标志物。

在类风湿性关节炎(RA)中, 一氧化氮(NO)作为重要的炎症介质, 具有诱导培养的关节软骨细胞发生凋亡的功能。S100A8/A9 能够通过提高巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因的表达来增加 NO 的浓度, 在 RA 的发病机制中发挥作用。此外, S100A8 可通过 NF- κ B 信号通路激活小鼠软骨细胞释放 IL-6 等炎症细胞因子^[28]。因此, S100A8/A9 在介导软骨破坏及参与 RA 方面扮演了重要角色。在 RA 患者的血清、血浆和滑膜液中发现了较高水平的 S100A8/A9, 因此 S100A8/A9 可作为 RA 的生物标志物。S100A9 的过表达会加剧过敏性哮喘的肺损伤和炎症。在患有过敏性哮喘的小鼠中, 通过敲除 S100A8 或 S100A9 能够抑制 M1 和 M2 巨噬细胞的极化, 改善小鼠的呼吸功能和肺损伤^[29]。在患有严重哮喘患者的血清中 S100A8/A9 水平是显著升高的^[30]。因此, S100A8/A9 可作为哮喘的生物标志物。

综上所述, S100A8/A9 在免疫性疾病中具有广泛而复杂的作用。S100A9 主要通过 IL-23/Th17 轴在银屑病的发生发展中起到关键作用。而在 SLE 的发病机制中, S100A8/A9 能够有效促进 TLR7 通路的激活, 从而加剧病情。S100A8/A9 在哮喘及 RA 的发病机制中通过相关信号通路发挥着重要的作用。此外, 在这些免疫性疾病中, 均检测到高水平的 S100A8/A9 表达。因此, S100A8/A9 可作为免疫性疾病的有效生物标志物及新型治疗靶点。

3.4 S100A8/A9 与退行性疾病 骨关节炎(OA)属于众多退行性疾病中的一种。尽管目前对 OA 的发病机制尚无明确解释, 但普遍认为低级别的慢性炎症在其发展中扮演了关键角色。S100A8/A9 的表达随着衰老而显著上升, 被认为是 OA 的一个主要风险因素。此外, 在 OA 的发生发展中, 巨噬细胞同样起着至关重要的作用。S100A8/A9 是由 M1 样巨噬细胞分泌的, 当用 S100A9 刺激巨噬细胞和软骨细胞 24 h 后, 它们会释放大量的促炎介质, 如 IL-6、IL-8、

TNF- α ,以及分解代谢介质,例如基质金属蛋白酶(MMPs)^[31]。MMPs 可触发软骨恶化,推动 OA 的进展^[32]。S100A8 通过 TLR4 提高促炎性细胞因子和 MMP1、3、9、13 的表达,从而诱导 OA 软骨细胞的分解代谢^[32]。在患有 OA 个体的血清、滑膜液和滑膜中发现了高水平的 S100A8/A9^[32-33]。此外,血清 S100A8/A9 在 OA 的早期阶段显著升高,晚期则下降^[34],且其表达水平与膝关节 OA 症状、软骨降解酶升高及软骨缺损呈正相关^[35]。

在阿尔茨海默病(AD)的发生、发展中,神经炎症具有显著的作用。其中,小胶质细胞作为脑实质中的先天免疫细胞起着重要作用。S100A9 能够诱导小胶质细胞在老年斑的周围区域聚集,进而增强对老年斑的吞噬作用,并在 AD 的早期阶段具有保护性作用^[36]。脑脊液中的 S100A9 水平可被用作诊断早期 AD 的可靠生物标志物。研究揭示 S100A9 通过与 S100A9 $\rightarrow$ TLR4 受体 $\rightarrow$ MyD88 $\rightarrow$ NF- κ B $\rightarrow$ 细胞骨架重组相关的通路,影响 BV2 小胶质细胞的吞噬能力^[37]。此外,S100A9 对 BV2 细胞的调节具有浓度依赖性。在 AD 的早期阶段,中度炎症状态能够增强小胶质细胞的吞噬能力,有助于淀粉样蛋白的有效清除,避免其大量沉积。然而,随着 AD 的进展,急性炎症性疾病,如高水平的促炎性 S100A9 会导致免疫功能下降^[37]。

以上研究表明,S100A8/A9 在 OA 的病理机制中起着非常重要的作用,其能够提高 MMP1、3、9、13 的表达,而这些 MMPs 在软骨分解中起着关键的作用。因此,S100A8/A9 在促进软骨细胞分解方面具有特定的作用,进而影响 OA 的进展。由于血清 S100A8/A9 水平在 OA 的早期阶段显著升高,因此其可作为一种有前景的早期膝关节 OA 的血液标志物。S100A9 在 AD 的发展中至关重要,因此,抑制炎症条件即从高水平到低 S100A9 水平可能是 AD 的潜在治疗靶点。

4 小 结

S100A8/A9 在炎症及炎症相关疾病中发挥着至关重要的作用。S100A8/A9 主要存在于人类粪便及多种体液中,如血浆、唾液、脑脊液、尿液、滑膜液。S100A8/A9 在细胞内外均具有广泛的生物学功能。在细胞内,S100A8/A9 主要调节细胞骨架、参与 AA 的代谢及对病原体的抵抗。在细胞外,S100A8/A9 可刺激白细胞募集、分泌细胞因子及在特定条件下表现抗炎特性,此外还具有抗菌及调节细胞增殖、分化和凋亡的作用。在机制层面,S100A8/A9 通过与 TLR4 或 RAGE 等受体结合,触发了 NF- κ B 和 MAPK p38 炎症信号传导途径的激活。这一过程诱导了众多促炎性细胞因子的生成,同时调节了中性粒细胞的趋化性,进而激活了促炎反应,在炎症性疾病的发生、发展中具有关键作用。因此,这些受体可被认为是炎症性

疾病的新治疗靶点。近几年,在与炎症及炎症相关疾病的相关研究中发现,S100A8/A9 的异常表达与多种炎症性疾病紧密相关,包括感染性炎症、代谢性炎症、免疫性疾病及退行性疾病,例如牙周炎、糖尿病、银屑病及 OA 等。因此 S100A8/A9 可被视为这些疾病的有效潜在生物标志物,并且有潜力成为治疗这些疾病的新兴靶点。虽然 S100A8/A9 在炎症性疾病中具有重要的作用,但其防御机制却尚未完全明了。因此,未来的研究需要开展更多的实验,以促进对 S100A8/A9 复合物的理解,更深入地揭示炎症性疾病的本质,为开发新的治疗策略提供重要的科学依据。

参考文献

- [1] XIAP,JI X,YAN L,et al. Roles of S100A8,S100A9 and S100A12 in infection,inflammation and immunity[J]. Immunology,2024,171(3):365-376.
- [2] SPRENKELER E G G,ZANDSTRA J,VAN KLEEF N D,et al. S100A8/A9 is a marker for the release of neutrophil extracellular traps and induces neutrophil activation [J]. Cells,2022,11(2):236.
- [3] SEJERSEN K,WEITTOFT T,KNIGHT A,et al. Serum calprotectin correlates stronger with inflammation and disease activity in ACPA positive than ACPA negative rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(1):126-132.
- [4] SREEJIT G,FLYNN M C,PATIL M,et al. S100 family proteins in inflammation and beyond[J]. Adv Clin Chem, 2020,98:173-231.
- [5] MANFREDI M,VAN HOOVELS L,BENUCCI M,et al. Circulating calprotectin(cCLP) in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev,2023,22(5):103295.
- [6] JARLBORG M,COURVOISIER D S,LAMACCHIA C,et al. Serum calprotectin:a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Res Ther,2020,22(1):105.
- [7] KAPEL N,OUNI H,BENAHMED N A,et al. Fecal calprotectin for the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2023, 14(9):e00617.
- [8] JUKIC A,BAKIRI L,WAGNER E F,et al. Calprotectin: from biomarker to biological function[J]. Gut, 2021, 70 (10):1978-1988.
- [9] JOHNSTONE K F,WEI Y P,BITTNER-EDDY P D,et al. Calprotectin(S100A8/A9) is an innate immune effector in experimental periodontitis[J]. Infect Immun,2021, 89(10):e0012221.
- [10] WANG Q,LONG G Y,LUO H,et al. S100A8/A9:an emerging player in sepsis and sepsis-induced organ injury [J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115674.
- [11] WU F,ZHANG Y T,TENG F,et al. S100a8/a9 contributes to sepsis-induced cardiomyopathy by activating ERK1/2-Drp1-mediated mitochondrial fission and respir-

atory dysfunction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109716.

[12] ZHANG Y T, WU F, TENG F, et al. Deficiency of S100A9 alleviates sepsis-induced acute liver injury through regulating AKT-AMPK-dependent mitochondrial energy metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2112.

[13] GUO Q R, ZHAO Y C, LI J H, et al. Induction of alarmin S100A8/A9 mediates activation of aberrant neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(2):222-235. e4.

[14] MELLETT L, KHADER S A. S100A8/A9 in COVID-19 pathogenesis: impact on clinical outcomes [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 63:90-97.

[15] ZHANG H R, ZHANG Q Y, LIU K, et al. Elevated level of circulating calprotectin correlates with severity and high mortality in patients with COVID-19 [J]. *Immun Inflammat Dis*, 2024, 12(3):e1212.

[16] WU R, ZHANG Y H, XIANG Y, et al. Association between serum S100A9 levels and liver necroinflammation in chronic hepatitis B [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):83.

[17] URSINO G, LUCIBELLO G, TEIXEIRA P D S, et al. S100A9 exerts insulin-independent antidiabetic and anti-inflammatory effects [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(1):eadj4686.

[18] URSINO G, RAMADORI G, HÖFLER A, et al. Hepatic non-parenchymal S100A9-TLR4-mTORC1 axis normalizes diabetic ketogenesis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):4107.

[19] FRANZ S, ERTEL A, ENGEL K M, et al. Overexpression of S100A9 in obesity impairs macrophage differentiation via TLR4-NF-κB-signaling worsening inflammation and wound healing [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4):1659-1682.

[20] HOLZINGER D, NIPPE N, VOGL T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout [J]. *Arthr Rheumatol*, 2014, 66(5):1327-1339.

[21] HAMMER H B, ROLLEFSTAD S, SEMB A G, et al. Urate crystal deposition is associated with inflammatory markers and carotid artery pathology in patients with intercritical gout; results from the NOR-Gout study [J]. *RMD Open*, 2022, 8(2):e002348.

[22] DEFRENE J, BERRAZOUANE S, ESPARZA N, et al. Deletion of S100a8 and S100a9 enhances skin hyperplasia and promotes the Th17 response in imiquimod-induced psoriasis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(3):505-514.

[23] CHRISTMANN C, ZENKER S, MARTENS L, et al. Interleukin 17 promotes expression of alarmins S100A8 and S100A9 during the inflammatory response of keratinocytes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:599947.

[24] SILVA DE MELO B M, VERAS F P, ZWICKY P, et al. S100A9 drives the chronification of psoriasiform inflammation by inducing IL-23/type 3 immunity [J]. *J Invest* *gat Dermatol*, 2023, 143(9):1678-1688. e8.

[25] MATSUNAGA Y, HASHIMOTO Y, ISHIKO A. Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psoriasis patients [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(10):1518-1525.

[26] YANG Y H, ZHANG X, JING L N, et al. MDSC-derived S100A8/9 contributes to lupus pathogenesis by promoting TLR7-mediated activation of macrophages and dendritic cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):110.

[27] KIM J W, JUNG J Y, LEE S W, et al. S100A8 in serum, urine, and saliva as a potential biomarker for systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:886209.

[28] WANG Q, CHEN W Q, LIN J. The role of calprotectin in rheumatoid arthritis [J]. *J Transl Int Med*, 2019, 7(4):126-131.

[29] JI X Y, NIE C H, YAO Y, et al. S100A8/9 modulates perturbation and glycolysis of macrophages in allergic asthma mice [J]. *Peer J*, 2024, 12:e17106.

[30] DECAESTEKER T, BOS S, LORENT N, et al. Elevated serum calprotectin (S100A8/A9) in patients with severe asthma [J]. *J Asthma*, 2022, 59(6):1110-1115.

[31] VAN KOOTEN N J T, BLOM A B, VAN MANENI J T, et al. S100A8/A9 drives monocytes towards M2-like macrophage differentiation and associates with M2-like macrophages in osteoarthritic synovium [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(1):332-343.

[32] HUANG X, LIU J C, HUANG W. Identification of S100A8 as a common diagnostic biomarkers and exploring potential pathogenesis for osteoarthritis and metabolic syndrome [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1185275.

[33] VAN DEN BOSCH M H J. Inflammation in osteoarthritis; is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2):153-166.

[34] SAFA A, BAGHERIFARD A, AL-BASEESE H H, et al. Serum calprotectin as a blood-based biomarker for monitoring knee osteoarthritis at early but not late stages [J]. *Cartilage*, 2021, 13(1_suppl):1566S-1571S.

[35] RUAN G, XU J, WANG K, et al. Associations between serum S100A8/S100A9 and knee symptoms, joint structures and cartilage enzymes in patients with knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(1):99-105.

[36] BAI Q, SUN D, ZENG Y, et al. Effect of proinflammatory S100A9 protein on migration and proliferation of microglial cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2023, 73(11/12):983-995.

[37] ZHANG X Y, SUN D, ZHOU X, et al. Proinflammatory S100A9 stimulates TLR4/NF-κB signaling pathways causing enhanced phagocytic capacity of microglial cells [J]. *Immunol Lett*, 2023, 255:54-61.