

· 论 著 ·

髋骨性关节炎滑膜组织中钙结合蛋白(S100A12)的表达及意义

代凤雷¹ 孙强^{2*} 张斌¹ 金雯³ 陈荣国⁴ 钱建吉¹

1. 扬州大学医学院附属六合医院骨科, 南京 211500

2. 南京市第一医院骨科, 南京 210006

3. 扬州大学医学院附属六合医院病理科, 南京 211500

4. 南京市中医院骨伤科, 南京 210006

中图分类号: R 684 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 01-0027-05

摘要: **目的** 观察髋骨性关节炎患者血液及滑膜组织中钙结合蛋白 S100A12 的表达, 以探讨它在髋骨性关节炎致病过程中的作用, 为揭示髋骨性关节炎发病机制提供理论和实验依据。**方法** 收集行髋关节置换的 27 例髋骨性关节炎患者(OA 组)与 35 例股骨颈骨折患者(对照组); 对 OA 组患者的髋关节 X 片分析, 根据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准对患者进行分级; 对两组患者静脉采血, 术中取滑膜组织, 采用 ELISA 法定量和免疫组化技术检测 S100A12 的表达, 并采用 IPP 软件半定量分析免疫组化 S100A12 的表达量。**结果** OA 组的血清中 S100A12 水平(94.20 ± 49.85) ng/mL 显著高于对照组含量(25.32 ± 16.87) ng/mL, 有统计学差异($P < 0.01$); 滑膜组织 OA 组与对照组 S100A12 含量分别为(3.73 ± 1.97) ng/mg 总蛋白和(1.67 ± 1.21) ng/mg 总蛋白($P < 0.01$), 差异有统计学意义; 免疫组化分析 S100A12 阳性反应在滑膜微血管内中性粒细胞胞浆中, 以及部分滑膜细胞的胞浆内。OA 组平均光密度 MOD(0.21 ± 0.06) 较对照组 MOD(0.13 ± 0.05) 有显著性差异($P < 0.01$); OA 组 K-L 分级 4 级患者的血清中 S100A12 水平(104.81 ± 46.68) ng/mL 显著高于 3 级血清含量(86.85 ± 52.46) ng/mL, 有统计学差异($P < 0.01$)。4 级患者滑膜组织含量(4.62 ± 1.95) ng/mg 总蛋白显著高于 3 级患者水平(3.13 ± 1.82) ng/mg 总蛋白($P < 0.01$)。**结论** S100A12 在髋骨性关节炎患者的滑膜组织表达量显著增加; S100A12 的表达与患者髋骨性关节炎严重程度相关; S100A12 的检测有助于骨性关节炎的诊断, 为临床治疗提供参考。

关键词: S100A12; 髋骨性关节炎; 滑膜

The expression and significance of calcium binding protein (S100A12) in synovial tissues of hip osteoarthritis

DAI Fenglei¹, SUN Qiang^{2*}, ZHANG Bin¹, JIN Wen³, CHEN Rongguo⁴, QIAN Jianji¹

1. Department of Orthopedics, the Affiliated Liuhe Hospital of Yangzhou University Medical Academy, Nanjing 211500, China

2. Department of Orthopedics, Nanjing First Hospital, Nanjing 211500, China

3. Department of Pathology, the Affiliated Liuhe Hospital of Yangzhou University Medical Academy, Nanjing 211500, China

4. Department of Orthopedics and Traumatology, Nanjing Hospital of TCM, Nanjing 211500, China

Corresponding author: SUN Qiang, E-mail: sunqiang_cn@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the expression of calcium binding protein S100A12 in synovial tissue and serum of hip osteoarthritis, to study its role in the hip osteoarthritis pathogenesis, and to provide theoretical and experimental evidence. **Methods** Twenty-seven hip osteoarthritis patients for hip replacement (OA group) and 35 cases of femoral neck fracture patients (control group) were studied. The progression of osteoarthritis was classified with Kellgren-Lawrence grading scale by evaluating X-ray images of the hip joint. Serum samples and synovial tissue from two groups were collected before and during operation. S100A12 content and expression were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunohistochemical (IHC) staining. **Results** Serum S100A12 levels in OA group (94.20 ± 49.85) ng/ml were higher than that in control group ($25.32 \pm$

基金项目: 南京市卫生局医学科技发展项目(YKK13218)

* 通讯作者: 孙强, Email: sunqiang_cn@163.com

16.87) ng/mL ($P < 0.01$). The S100A12 content in synovial tissue of OA group (3.73 ± 1.97 ng/mg total protein) was higher than that in controls (1.67 ± 1.21 ng/mg total protein, $P < 0.01$). IHC analysis showed that S100A12 was positive in the cytoplasm of neutrophils in the synovial capillaries, as well as in the cytoplasm of some synovial cells. The mean optic density (MOD) in OA group (0.21 ± 0.06) was significantly higher than that in control group (0.13 ± 0.05 , $P < 0.01$). The level of S100A12 in serum of grade 4 by K-L grading scales (104.81 ± 46.68 ng/ml) was significantly higher than that in the level of grade 3 (86.85 ± 52.46 ng/mL, $P < 0.01$). The level of S100A12 in synovial tissue of grade 4 (4.62 ± 1.95 ng/mg total protein) was significantly higher than that in the level of grade 3 (3.13 ± 1.82 ng/mg total protein, $P < 0.01$). **Conclusion** The expression of S100A12 significantly increases in synovial tissue of patients with hip osteoarthritis. The levels of S100A12 are closely related to the severity of hip osteoarthritis, which can be used as an effective biochemical marker for early detection of osteoarthritis and the evaluation of clinical therapeutic of OA.

Key words: S100A12; Hip osteoarthritis; Synovial

髋骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种由多种因素引起的老年人的慢性退行性骨关节疾病,是最常见的关节炎类型之一。髋骨关节炎的病理机制尚不完全清楚,近年来大量研究发现,致炎物质及免疫因子与骨关节炎密切相关。在 OA 的早期,滑膜的增生和纤维化,分泌炎症介质和软骨降解酶,可能是 OA 发病的重要因素,随着 OA 的进一步发展,滑膜始终参与其病理过程。钙结合蛋白 (S100A12) 在多种炎症反应中如类风湿关节炎,溃疡性结肠炎和多种肿瘤等都有高的血清反应^[1-4],是与多数炎症疾病相关的蛋白。在本研究中,我们的目的是检测钙结合蛋白 S100A12 在髋关节骨性关节炎滑膜组织中的表达,并分析其与髋骨性关节炎严重程度的相关性,以评估它在 OA 的发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 对象

2014 年 6 月至 2016 年 4 月,我院联合南京市第一医院骨科收治的行关节置换的髋骨性关节炎患者为实验组 (OA 组),共 27 例,男 15 例,女 12 例,平均年龄 61 岁;对照组为外伤所致股骨颈骨折患者 35 例,男 21 例,女 14 例,平均年龄 59 岁。股骨颈骨折均行关节置换手术,术前结合病史及影像学检查排除骨性关节炎病变。两组患者术前行髋关节 X 线及 CT 检查,明确诊断。纳入患者得到患者本人同意及医院伦理委员会批准。参照美国风湿病学会 1995 年提出的诊断标准:①近 1 月反复髋关节疼痛;②血沉 ≤ 20 mm/h;③ X 线片示骨赘形成,髋臼缘增生;④ X 线片示髋关节间隙狭窄。满足①+②+③条或①+③+④条者可诊断髋关节退行性骨关节炎。对 OA 组患者的髋关节 X 片分析,根据 Kellgren-Lawrence (K-L) 分期标准,将 27 例 OA 组患者划分:3 级 16 例,4 级 11 例。排除标准:其他原

因导致的髋关节病变如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、感染等;治疗前 2 w 内使用过糖皮质激素的患者;半年内行关节腔内注射;合并严重的系统疾病以及神经、精神障碍者。

1.2 方法

血清标本的采集:患者禁食 12 h,取静脉血,除送检血常规、ASO、RF、CRP 外,4℃ 下 2000 g 离心 10 min 后取上清贮存于 -80℃ 冰箱内备用。手术标本的采集:髋关节置换术中暴露关节滑膜,按同一规格,同一部位,切取 0.5 cm \times 0.5 cm 滑膜,生理盐水反复冲洗标本表面血迹后放入消毒冻存的 EP 管内, -80℃ 冰箱保存备用;免疫组化测定标本立即放入 4% 多聚甲醛液固定,经脱水、透明、石蜡包埋,免疫组化备用。

ELISA 试剂盒为 S100A12 Elisa 试剂盒及 S100A12 多克隆抗体由美国 Abnova 公司提供,BCA 试剂盒、裂解液及二抗由南京碧云天生物技术研究所提供。

ELISA 法测血清 S100A12 含量:S100A12 浓度的定量测定采用酶联免疫吸附法 (ELISA),使用 ELISA 试剂盒并按试剂盒说明书执行 (S100A12/EN-RAGE ELISA Kit, Cat no: KOA091 V. 04, 美国 Abnova 公司)。S100A12 蛋白标准液用前 24h 内配制;取 0.1 mL 的蛋白标准工作液于孔板中;0.1 mL 样品稀释液于“0”孔中,做空白对照;取样品上清 50 μ L 加入 50 μ L 的样品稀释液于空的孔中;加盖,37℃,90 min,孵育;孵育结束,去掉孔板上的液体;取 0.1 mL 抗体工作液于每孔中,37℃,60 min,孵育;PBS 洗板 3 次,去掉液体;取 0.1 mL 稀释后的 ABC 工作液于每孔,37℃,30 min,孵育。PBS 洗板 5 次,去掉孔板上的液体;加入 90 μ L TMB 显色液,37℃,30 min,孵育;加 100 μ L TMB 终止液于每孔中,30 min 内酶标仪 (美国 BIO-RAD 公司) 测定

A450 的 OD 值。根据标准曲线计算出样品的蛋白含量。实际 S100A12 浓度应为测试结果乘以稀释倍数。

ELISA 法测滑膜组织 S100A12 含量:将滑膜组织标本自然解冻后,切成细小的碎片,置于离心管中,向每个离心管中加入 200 μ L 的预配置的裂解液,冰上裂解 1h,组织匀浆离心(10000 g, 4 $^{\circ}$ C, 15 min),取上清。BCA 法测定总蛋白的含量,操作步骤严格按照试剂盒说明。反应结束半小时内酶标仪测定 A562 的 OD 值。根据标准曲线计算出样品的蛋白浓度。ELISA 测滑膜组织 S100A12 含量,步骤按试剂盒说明严格执行;加终止液后 30 min 内酶标仪测定 A450 的 OD 值,根据标准曲线计算出样品的蛋白含量。计算每一总蛋白浓度中 S100A12 含量,单位为 ng/mg 总蛋白。

免疫组化标本的采集及染色:蜡块 3 μ m 连续切片,采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(streptavidin-peroxidase, SP) 法进行免疫组化染色。常规二甲苯脱蜡、梯度酒精水化。3% H_2O_2 清除内源性过氧化物酶,置于 pH6.0 的柠檬酸钠修复液,微波加热修复;10% 正常山羊血清封闭,室温 20 min,甩去多余液体;加入一抗,4 $^{\circ}$ C 过夜,用 PBS 缓冲液代替抗体作空白对照;生物素标记的二抗孵育;加辣根酶标记链霉卵白素原液(1:300),孵育 30 min。DAB 显色 30 min。常规苏木素复染,梯度酒精、二甲苯脱水透明,中性树胶封片,光镜下观察,拍照($\times 400$)。结果判定标准:阳性细胞指细胞质或细胞膜内出现棕黄色颗粒。每张切片在显微镜下随机选择 5 个高倍视野,染色程度进行半定量分析,采用 Image Pro Plus 6.0 (IPP) 软件对片进行灰度分析,计算阳性反应的平均光密度值(mean optic density, MOD),MOD = 积分光密度/面积。

1.3 统计学处理

以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行处理。采用独立样本 t 检验比较两组的 S100A12 含量差异。采用单向方差分析(one-way ANOVA)和多重比较方法分析 OA 组各 K-L 分级的表达变化。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义的标准。

2 结果

OA 组患者年龄(61.9 ± 6.34)岁和对照组(59.6 ± 14.7)岁之间无显著的年龄差异($P = 0.18$),两组之间性别差异不显著($P = 0.80$)。见表

1。

独立样本 T 检验,OA 组的血清中 S100A12 水平(94.20 ± 49.85) ng/mL 显著高于对照组含量(25.32 ± 16.87) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$)。滑膜组织 OA 组与对照组 S100A12 含量分别为(3.73 ± 1.97) ng/mg 总蛋白和(1.67 ± 1.21) ng/mg 总蛋白($P < 0.01$),差异有统计学意义。

OA 组 K-L 分级 4 级患者的血清中 S100A12 水平(104.81 ± 46.68) ng/mL 显著高于 3 级血清含量(86.85 ± 52.46) ng/mL,有统计学差异($P < 0.01$)。4 级患者滑膜组织含量(4.62 ± 1.95) ng/mg 总蛋白显著高于 3 级患者水平(3.13 ± 1.82) ng/mg 总蛋白($P < 0.01$)。4 级患者滑膜组织 MOD (0.23 ± 0.06) 高于 3 级患者 MOD (0.20 ± 0.06),但无显著统计学意义($P = 0.30$)。

免疫组化分析 S100A12 表达水平,阳性反应在微血管内中性粒细胞胞浆中,以及部分滑膜细胞的胞浆内。两组 S100A12 均表达,OA 组平均光密度 MOD (0.21 ± 0.06) 较对照组 MOD (0.13 ± 0.05) 有显著性差异($P < 0.01$)。免疫组化图片见图 1,2。

使用 Pearson 相关分析滑膜组织含量与血清含量无显著相关性($r = 0.378, P = 0.083$);滑膜组织含量与免疫组化 MOD 显著正相关性($r = 0.43, P = 0.048$),但相关关系不密切。血清含量与免疫组化 MOD 无显著相关性($P > 0.05$)。

表 1 OA 组与对照组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between OA and control group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄	血清 S100A12 (ng/mL)	组织 S100A12 含量 (ng/mg 总蛋白)	MOD
OA 组	22	61.86 ± 6.36	94.20 ± 49.85	3.73 ± 1.97	0.21 ± 0.06
对照组	31	59.58 ± 14.72	25.32 ± 16.87	1.67 ± 1.21	0.13 ± 0.05
P		0.18	0.00	0.00	0.00

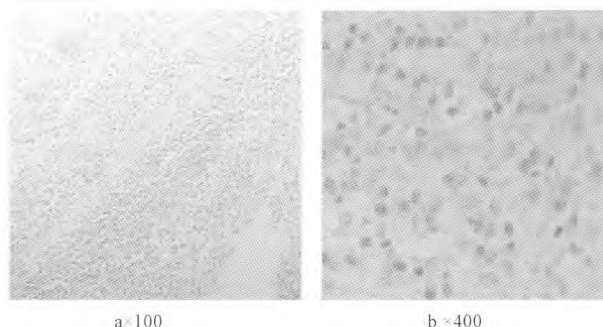


图 1 OA 组滑膜免疫组化

Fig. 1 Immunohistochemical results in OA group

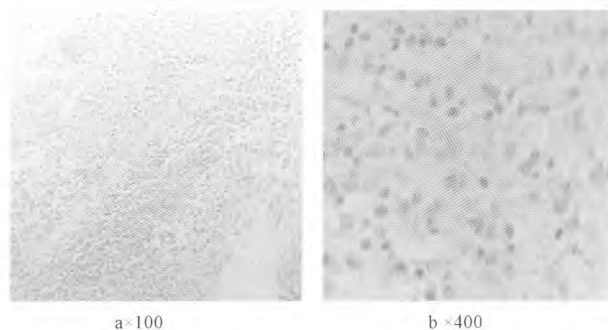


图 2 对照组免疫组化

Fig. 2 Immunohistochemical results in control group

3 讨论

S100A12 是近年来新发现的一种促炎因子,参与机体的免疫防御和炎症反应,在炎症反应中起关键作用,具有调节细胞生长分化、生长抑制、并诱导细胞凋亡等^[5]。促炎因子 S100A12 钙结合蛋白家族中的一员,与钙离子的亲和力较高,在其他炎症介质刺激后,发生蛋白构象的改变,由此暴露靶蛋白结合位点,能够与特异性的蛋白或肽类结合,发挥生物学功能。这些钙结合蛋白控制一些关键细胞通路,如细胞骨架,细胞的迁移与粘附,主动氧化防御,参与伤口的愈合,炎症细胞的激活、化学趋化和抗微生物作用,代谢性及肿瘤性疾病的病理生理过程^[6,7]。

髋关节骨性关节炎是一种老年患者常见病,髋关节是人体主要的负重关节,容易劳损,多见于体重肥胖的老年人。该病起病缓慢,病程长,临床表现为关节肿胀、关节疼痛、功能障碍,行走困难,严重影响了老年人的生活质量。髋骨关节炎的风险因素众多,包括年龄、负重改变及外伤等。然而,其发病机制仍然不明确。

滑膜组织是指位于关节腔、滑液鞘及滑液囊腔最内面的内衬膜状结构,其主要作用被认为是产生滑液,降低关节、肌腱、肌肉活动过程中的摩擦阻力。虽然并非所有的 OA 发病都与滑膜炎有关,但慢性滑膜炎的产生,可能是促进 OA 进行性发展的关键环节,对滑膜组织病理的深入研究发现,关节滑膜分泌的炎症介质如金属蛋白酶(MMP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等可能参与了 OA 的整个病变过程^[8,9]。

本实验研究显示,髋关节 OA 患者血清及滑膜组织中的 S100A12 含量显著高于对照组,说明 S100A12 对髋关节 OA 患者发病有重要影响。关节外组织及血液中分泌的 S100A12 进入血液循环系

统,到达 OA 患者的关节周围组织如滑膜,促进滑膜炎的产生;血液的中性粒细胞分泌的 S100A12 并未完全通过滑膜进入关节液,可能在转运过程中受到滑膜屏障的限制。免疫组织化学检测显示, S100A12 阳性染色不仅存在于滑膜组织细胞中,也存在于 OA 患者滑膜的微血管中,说明 S100A12 可以由关节外组织分泌经血液循环,通过滑膜屏障作用于关节软骨,也可以在滑膜组织自身分泌,近距离更直接的发挥作用。

通过血液滑膜组织 S100A12 表达量的比较, S100A12 经血液系统作用于关节比滑膜组织自身分泌更有意义。进一步说明骨性关节炎是一种系统性疾病,其发生发展是关节自身损害与全身各系统病变相互作用的结果。

本实验存在一定缺陷,实验组髋 OA 患者较少,因为是临床试验,缺少健康对照组;髋骨性关节炎 OA 患者多为老年人,基础病较多,对纳入试验的患者,不能将关节外病变完全排除,系统性疾病对检测结果应有一定的影响;缺少对患者骨性关节炎的严重程度评级,不能完全说明 S100A12 含量的变化对病情严重程度的相关性;缺少治疗前后的检测对比。

综上所述,滑膜组织的 S100A12 的检测对 OA 的诊断的灵敏度高于血清检测。由于在多种疾病进程中 S100A12 被发现,如类风湿性关节炎、克罗恩肠炎、银屑病、胰腺炎、肿瘤、肺炎,以及某些自身免疫性疾病,所以血清检测 S100A12 对 OA 的诊断缺少特异性^[10,11]。因此通过滑膜检测 S100A12,可将关节外病变对 S100A12 含量变化的影响降低,进而提高灵敏度;S100A12 含量的检测对早期诊断 OA,评估 OA 的进展有益^[12,13]。S100A12 在 OA 患者的滑膜中表达;并且 S100A12 的表达与患者骨关节炎严重程度成正相关;S100A12 的检测有助于骨性关节炎的早期诊断,提示病变严重程度,为临床治疗提供参考。

【参考文献】

- [1] Tyden H, Lood C, Gullstrand B, et al. Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(11): 2048-2055.
- [2] Heilmann RM, Grellet A, Allenspach K, et al. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*, 2014, 158(3-4): 156-166.

(下转第 42 页)

- [18] 陈雪英,姜醒华,赖晓阳,等. 雌二醇对去卵巢大鼠基质 GLA 蛋白表达的影响. 中华妇产科杂志, 2012, 47(11): 833-838.
Chen XY, Jiang XH, Lai XY, et al. Effect of estrogen on the expression of matrix GLA protein in ovariectomized SD rats. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 47(11): 833-838. (in Chinese)
- [19] Tuñón-Le Poutel D, Cannata-Andía JB, Román-García P, et al. Association of matrix Gla protein gene functional polymorphisms with loss of bone mineral density and progression of aortic calcification. Osteoporos Int, 2014, 25(4): 1237-1246.
- [20] James DF, Yoko Otawara, Paul AP. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the synthesis of matrix γ -carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells. J Biol Chem, 1987, 263(2): 911-916.
- [21] Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, et al. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. Gene, 2012, 492(1): 1-18.
- [22] Masala E, Valencia A, Buchi F, et al. Hypomethylation of Wnt antagonist gene promoters and activation of Wnt pathway in myelodysplastic marrow cells. Leuk Res, 2012, 36(10): 1290-1295.
- [23] Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyann H, et al. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. J Biol Chem, 2005, 280(39): 33132-33140.
- [24] Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell, 2005, 8(5): 751-764.
- [25] Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. J Bone Miner Metab, 2009, 27(3): 265-271.
- [26] Niida A, Hiroko T, Kasai M, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. Oncogene, 2004, 23(52): 8520-8626.
- [27] Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. J Bone Miner Res, 2006, 21(6): 934-945.
- [28] Yao GQ, Wu JJ, Troiano N, et al. Targeted overexpression of Dkk1 in osteoblasts reduces bone mass but does not impair the anabolic response to intermittent PTH treatment in mice. J Bone Miner Metab, 2011, 29(2): 141-148.
- [29] Alfieri CM, Cheek J, Chakraborty S, et al. Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction. Dev Biol, 2010, 338(2): 127-135.
- [30] Fazenda C, Simões B, Kelsh RN, et al. Dual transcriptional regulation by runx2 of matrix Gla protein in *Xenopus laevis*. Gene, 2010, 450(1-2): 94-102.

(收稿日期: 2016-07-12; 修回日期: 2016-09-12)

(上接第 30 页)

- [3] Mohsen Hanifeh, Romy M Heilmann, Satu Sankari, et al. S100A12 concentrations and myeloperoxidase activity in the intestinal mucosa of healthy dogs. BMC Vet Res, 2015, 11: 234-242.
- [4] Meral Gunaldia, Yildiz Okuturlarb, Asuman Gedikbasic, et al. Diagnostic importance of S100A9 and S100A12 in breast cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2015, 76: 52-56.
- [5] Pietzsch Jens, Hoppmann Susan. Human S100A12: a novel key player in inflammation. Amino Acids, 2009, 36(3): 381-389.
- [6] Goyette J, Geczy C L. Inflammation-associated S100 proteins; new mechanisms that regulate function. Amino Acids, 2011, 41(4): 821-842.
- [7] Saito T, Hojo Y, Ogoyama Y, et al. S100A 12 as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery disease. Circ J, 2012, 76(11): 2647-2652.
- [8] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone, 2012, 51(2): 249-257.
- [9] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 59(2): 77-94.
- [10] Nordal HH, Brun JG, Hordvik M, et al. Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Scand J Rheumatol, 2016, 45(4): 274-281.
- [11] Heilmann RM, Cranford SM, Ambrus A, et al. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of canine S100A12. Vet Clin Pathol, 2016, 45(11): 135-147.
- [12] Ingels Catherine, Derese Inge, Wouters Pieter J, et al. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness: impact of glycemic control with insulin and relation with clinical outcome. Shock, 2015, 43(2): 109-116.
- [13] Khorramdelazad Hossein, Bagheri Vahid, Hassanshahi Gholamhossein, et al. S100A12 and RAGE expression in human bladder transitional cell carcinoma: a role for the ligand/RAGE axis in tumor progression. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7): 2725-2729.

(收稿日期: 2016-07-28; 修回日期: 2016-09-05)