

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.23.012
文章编号: 1005-8982 (2023) 23-0067-07

实验研究·论著

抑制钙结合蛋白 S100A4 表达缓解小鼠脓毒血症 相关肺损伤的研究*

陈科¹, 莫诗卉¹, 张丁山¹, 何菁菁¹, 晏世荣¹, 吴通前², 余芳¹

(贵州医科大学附属医院 1. 临床检验中心, 2. 临床研究中心, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 探讨抑制钙结合蛋白 S100A4 表达在脓毒血症相关肺损伤中的意义及潜在的调控机制。**方法** 复制脓毒血症模型小鼠, 部分加氯硝柳胺 Niclosamide 预处理, 收集肺泡灌洗液和肺组织。BCA 蛋白定量法检测小鼠肺泡灌洗液总蛋白浓度; 酶联免疫吸附试验检测肺 S100A4 蛋白含量; 苏木精-伊红染色评估小鼠肺部炎症; 免疫组织化学检测肺 S100A4 蛋白和紧密连接蛋白 Occludin 表达情况, Western blotting 检测潜在信号分子的表达。**结果** 与 Con 组比较, LPS 组小鼠肺泡灌洗液总蛋白浓度升高 ($P < 0.05$), 与 Con 组比较, 肺 S100A4 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 免疫组织化学染色结果显示, 肺支气管上皮细胞高表达 S100A4, 且 LPS 组 S100A4 表达较 Con 组升高 ($P < 0.05$), Occludin 表达较 Con 组降低 ($P < 0.05$); Western blotting 结果显示, LPS 组 STAT3 和 MAPK3 表达较 Con 组升高 ($P < 0.05$)。与 LPS 组比较, Niclosamide 预处理可有效降低小鼠肺支气管上皮细胞 S100A4 表达 ($P < 0.05$), 一定程度上恢复 Occludin 表达和下调 STAT3、MAPK3 表达。**结论** Niclosamide 可能通过 STAT3、MAPK3 信号下调 S100A4 和上调 Occludin 表达, 进而缓解脓毒血症相关肺损伤。

关键词: 脓毒血症; 肺损伤; 钙结合蛋白 S100A4; 氯硝柳胺; 紧密连接; 信号分子

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Inhibition of calcium-binding protein S100A4 expression may alleviate sepsis-associated lung injury*

Chen Ke¹, Mo Shi-hui¹, Zhang Ding-shan¹, He Jing-jing¹, Yan Shi-rong¹, Wu Tong-qian², Yu Fang¹
(1. Clinical Laboratory Center, 2. Clinical Research Center, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To explore the significance and potential regulatory mechanisms of inhibiting the expression of calcium-binding protein S100A4 in sepsis-related lung injury. **Methods** Sepsis mouse models were established, and some mice were pretreated with niclosamide. Bronchoalveolar lavage fluid and lung tissue were collected. The BCA protein quantification method was used to detect the total protein concentration in mouse bronchoalveolar lavage fluid. ELISA was used to measure lung S100A4 protein levels. Hematoxylin-eosin staining was performed to evaluate pulmonary inflammation. Immunohistochemistry was used to detect the expression of lung S100A4 protein and tight junction protein Occludin. Western blotting was performed to detect the expression of potential signaling molecules. **Results** Compared with the Con group, the total protein concentration in the bronchoalveolar lavage fluid of mice in the LPS group increased ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in lung S100A4 levels compared to the Con group ($P > 0.05$). Immunohistochemical staining showed that

收稿日期: 2023-04-27

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260324, No: 81760294); 贵州省科技厅项目(No: 黔科合基础-ZK[2023]一般394, 黔科合基础-ZK[2023]一般398)

[通信作者] 余芳, E-mail: yu.fang@gmc.edu.cn; Tel: 18096003302

bronchial epithelial cells in the lungs of mice in the LPS group had high expression of S100A4, and S100A4 expression was higher in the LPS group than in the Con group ($P < 0.05$), while Occludin expression was lower in the LPS group than in the Con group ($P < 0.05$). Western blotting showed that the expression of STAT3 and MAPK3 in the LPS group was higher than that in the Con group ($P < 0.05$). Compared with the LPS group, niclosamide pretreatment effectively reduced the expression of S100A4 in bronchial epithelial cells of mice ($P < 0.05$), to some extent restored Occludin expression, and downregulated the expression of STAT3 and MAPK3. **Conclusion:** Niclosamide may downregulate S100A4 and upregulate Occludin expression through the STAT3 and MAPK3 signaling pathways, thereby alleviating sepsis-related lung injury.

Keywords: sepsis; lung injury; calcium-binding protein S100A4; niclosamide; tight junction; signaling molecules

脓毒血症是临床常见的感染性疾病,由病原微生物或其毒素入血所致。2020年国内40家重症监护治疗病房(intensive care unit, ICU)数据显示,其发病率为20.6%,而病死率为35.5%,严重者可及50%^[1]。脓毒血症机制复杂,感染早期即可出现免疫功能失衡,导致细胞因子风暴,进而引起多器官衰竭^[2],脓毒血症患者最常见肺损伤,且与患者预后密切相关^[3],因此,深入了解脓毒血症相关肺损伤可能为疾病诊疗和患者管理提供新的见解。

S100A4属于钙结合蛋白S100家族,是一种多功能的分泌型蛋白,可参与多种生物调节活动,并且促进炎症进展,在肿瘤、纤维化、过敏等多个疾病过程中均有不同的病理作用^[4]。氯硝柳胺(Niclosamide)被认为是S100A4转录抑制剂,通过抑制S100A4可能缓解肌萎缩侧索硬化、肾纤维化和结肠癌转移^[5-7]。已有研究发现,肺S100A4在鼠肺纤维化模型中表达升高,而Niclosamide可降低其表达,并缓解肺纤维化进展^[8]。在哮喘模型小鼠中,肺S100A4表达明显增加,经S100A4抗体预处理可显著降低肺部炎症^[9]。然而Niclosamide是否通过抑制肺S100A4表达从而缓解脓毒血症相关肺损伤,及其潜在机制尚不清楚。因此,本研究拟通过复制脓毒血症模型小鼠,研究肺S100A4与脓毒血症相关肺损伤的潜在关联,并探索Niclosamide对脓毒血症相关肺损伤的潜在调控机制,旨在进一步了解脓毒血症相关肺损伤机制,为临床诊疗和患者管理提供潜在选择。

1 材料与方法

1.1 实验动物与模型复制

实验用小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。将12只4~8周雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组(Con组)、脓毒血症组(LPS组)、Niclosamide

对照组(Nic组)及Niclosamide预处理组(LPS+Nic组),每组3只。所有小鼠均饲养于SPF级动物房中,自由饮食。适应性喂养1周后,复制小鼠脓毒血症模型。所有动物实验均经过贵州医科大学伦理学审批。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0011,实验动物使用许可证号:SYXK(黔)2018-0001。模型复制:Con组小鼠腹腔注射无菌生理盐水(200 μ L/20 g体重),LPS组小鼠腹腔注射LPS(20 mg/20 g体重),Nic组腹腔注射Niclosamide(20 mg/20 g体重),LPS+Nic组小鼠在给予LPS刺激前1 h腹腔注射Niclosamide。12 h后麻醉处死小鼠。固定小鼠,剪开颈部皮肤使气管暴露,使用一次性注射器吸取600 μ L生理盐水,从气管插入反复冲洗,收取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)置于-80 $^{\circ}$ C冰箱冷冻保存备用。打开胸腔,收取左肺速冻,右肺浸泡于4%多聚甲醛,脱水、石蜡包埋后切片用于苏木精-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)染色及免疫组织化学染色。

1.2 BCA蛋白定量检测小鼠BALF总蛋白含量

预先配好BCA反应液,取50 μ L BALF加入100 μ L BCA反应液,37 $^{\circ}$ C避光孵育30 min,于562 nm波长处读取光密度(optical density, OD)值,根据标准曲线计算各组小鼠BALF总蛋白含量。

1.3 酶联免疫吸附试验检测小鼠肺匀浆上清液S100A4蛋白含量

采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测肺匀浆上清液S100A4。将鼠S100A4抗体(1:500,武汉Proteintech公司在ELISA包被液(NaHCO_3 - Na_2CO_3 缓冲液, pH = 9.6)中稀释,以每孔50 μ L的体积加入96孔板中,4 $^{\circ}$ C包被过夜,包被完成后含吐温-20的磷酸盐缓冲液(PBST)洗涤3遍,加入300 μ L 5%牛血清白蛋白4 $^{\circ}$ C

封闭过夜, PBST 洗涤 3 遍, 加入稀释的肺匀浆上清液 50 μL , 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBST 洗涤 3 遍后再加入磷酸盐缓冲液 (PBS) 稀释的兔 S100A4 抗体 (1:1 000, 英国 Abcam 公司), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBST 洗涤 3 遍后加入 5% 牛血清白蛋白稀释的辣根过氧化物酶偶联羊抗兔 IgG 二抗 (1:1 000, 英国 Abcam 公司), 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h。洗涤后加入四甲基联苯胺显色液 (北京索莱宝科技有限公司), 37 $^{\circ}\text{C}$ 显色 30 min, 加入 100 μL 终止液 (北京索莱宝科技有限公司) 立即使用 Multiscan sky 酶标仪 (美国 Thermo Fisher 公司) 于波长 450 nm 处读取 OD 值。

1.4 HE 染色

将石蜡切片置于二甲苯中脱蜡 2 次, 5 min/次, 再经梯度乙醇 (100%、90%、70% 和 50%) 水化, 每个梯度 3 min, 蒸馏水浸泡 2 min。滴加适量苏木素染色 1 min, 流水冲洗; 滴加分化液 30 s, 流水冲洗; 滴加伊红染色 1 min, 流水冲洗; 滴加反蓝液 10 s, 流水冲洗, 烘干后滴加中性树脂封片。显微镜下观察并采集图像。

1.5 免疫组织化学染色

按照上述操作水化切片后, 置于抗原修复液中微波加热 10 min, 洗去修复液, 滴加适量 5% 山羊血清, 室温封闭 1 h, 甩去血清后, 滴加适量兔源一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBS 洗涤 3 次, 5 min/次, 滴加适量羊抗兔二抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h, PBS 洗涤 3 次, 5 min/次, 滴加适量二氨基联苯胺底物液, 反应 2 min 后, 洗去底物。烘干后滴加中性树脂封片于显微镜下观察并采集图像。

1.6 Western blotting 检测 Occludin、STAT3、MAPK3 蛋白相对表达量

取 20 mg 小鼠肺组织, 加入 200 μL RIPA 裂解液, 冰上超声裂解至无明显组织块, 冰上静置 30 min 后以 12 000 r/m 离心 10 min, 取上清液加入苯甲基磺酰氟后置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存备用。取适量蛋白液与 PBS、蛋白上样缓冲液混合, 100 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 min, 用于后续电泳。根据试剂盒配置聚丙烯酰胺凝胶, 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳。电泳条件为: 浓缩胶 80 V, 分离胶 130 V; 转膜条件为 0.45 μm PVDF 膜, 湿转 280 mA, 70 min。随后经 5% 脱脂奶封闭 1 h, 一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h 及 ECL 显影。以 β -actin 和 GAPDH 作为内参蛋白检测 Occludin、STAT3、MAPK3 蛋白相对表达量。

1.7 统计学方法

数据分析采用 GraphPad 8.0.2 统计软件。

Western blotting 检测和免疫组织化学染色图像采用 Image J 和 IHC Tool box 进行半定量测量。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠 BALF 总蛋白含量和肺组织匀浆上清液 S100A4 水平比较

BCA 检测结果显示, 各组小鼠 BALF 总蛋白含量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Con 组比较, LPS 组 BALF 中总蛋白含量升高 ($P < 0.05$); 与 LPS 组比较, LPS + Nic 组 BALF 中总蛋白含量降低 ($P < 0.05$)。ELISA 检测结果显示, 各组肺组织匀浆上清液 S100A4 的 OD 值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Con 组与 LPS 组肺组织匀浆上清液 S100A4 的 OD 值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 LPS 组比较, LPS + Nic 组肺组织匀浆上清液 S100A4 的 OD 值下降 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组小鼠 BALF 总蛋白含量、肺组织匀浆上清液 S100A4 水平比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	BALF 总蛋白/(mg/mL)	OD _{S100A4}
Con 组	0.53 \pm 0.19	0.90 \pm 0.18
LPS 组	0.81 \pm 0.41 ^①	1.35 \pm 0.70
Nic 组	0.42 \pm 0.06	0.97 \pm 0.34
LPS + Nic 组	0.49 \pm 0.11 ^②	0.81 \pm 0.13 ^②
F 值	4.776	3.075
P 值	0.007	0.042

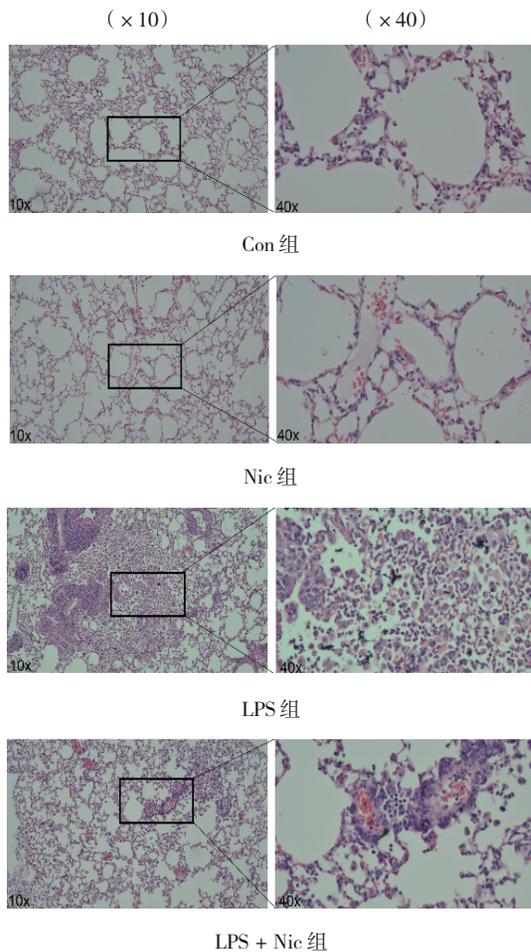
注: ①与 Con 组比较, $P < 0.05$; ②与 LPS 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 Niclosamide 缓解脓毒症肺损伤

HE 染色结果显示, Con 组和 Nic 组未观察到炎症细胞浸润, 肺泡结构清晰, 无间质水肿; LPS 组肺支气管周围大量炎症细胞浸润, 肺泡结构模糊; LPS + Nic 组支气管周围炎症细胞浸润减少, 肺泡结构较 LPS 组清晰。见图 1。

2.3 小鼠肺支气管上皮细胞 S100A4 表达

免疫组织化学染色结果发现, 肺 S100A4 主要表达于支气管上皮细胞而非肺泡上皮细胞。且各组肺支气管上皮细胞 S100A4 表达比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Con 组比较, LPS 组肺支气管上皮细胞 S100A4 表达升高



不同处理后小鼠肺组织炎症程度代表性图像。

图 1 各组小鼠肺组织病理改变 (HE 染色)

($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, LPS + Nic 组肺支气管上皮细胞 S100A4 表达下降 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2。

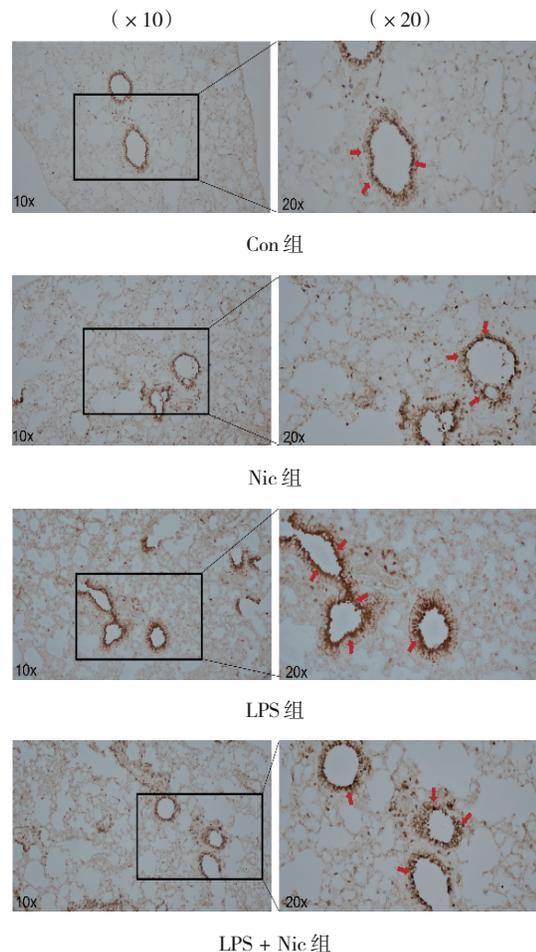
表 2 各组小鼠肺组织 S100A4 表达比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	OD _{S100A4}
Con 组	$1.52 \times 10^8 \pm 1.05 \times 10^7$
LPS 组	$3.21 \times 10^8 \pm 1.57 \times 10^{7①}$
Nic 组	$1.34 \times 10^7 \pm 8.16 \times 10^6$
LPS + Nic 组	$1.98 \times 10^8 \pm 7.50 \times 10^{6②}$
F 值	98.870
P 值	0.000

注: ①与 Con 组比较, $P < 0.05$; ②与 LPS 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不同处理后小鼠肺组织 Occludin 表达

免疫组织化学染色结果显示, 各组 Occludin 的 OD 值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Con 组比较, LPS 组支气管上皮细



不同处理后小鼠肺组织 S100A4 表达情况代表性图像。

图 2 各组小鼠肺组织 S100A4 表达 (免疫组织化学染色)

胞紧密连接蛋白 Occludin 的 OD 值降低 ($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, LPS + Nic 组紧密连接蛋白 Occludin 的 OD 值升高 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 3。

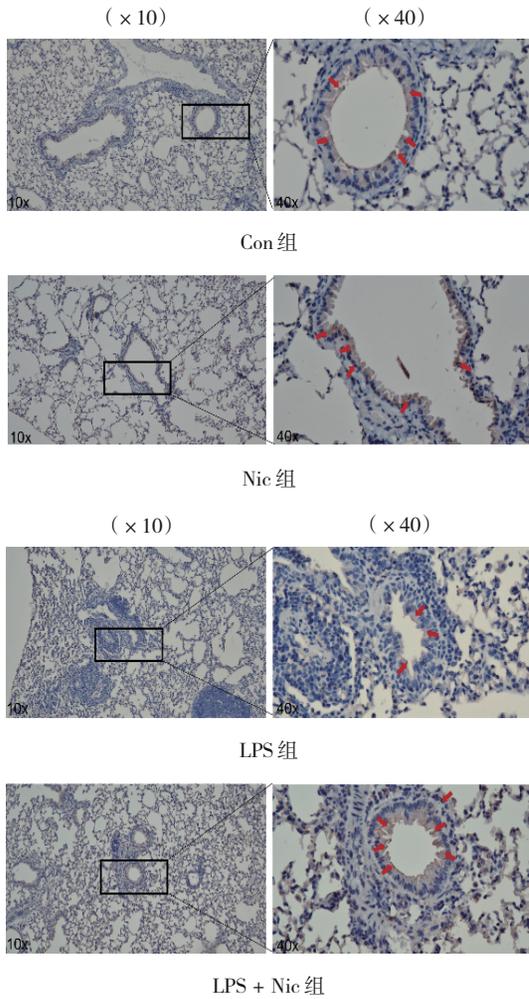
表 3 各组小鼠肺组织 Occludin 表达比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	OD _{Occludin} 值
Con 组	0.20 ± 0.02
LPS 组	$0.17 \pm 0.01①$
Nic 组	0.24 ± 0.03
LPS + Nic 组	$0.21 \pm 0.02②$
F 值	21.93
P 值	0.000

注: ①与 Con 组比较, $P < 0.05$; ②与 LPS 组比较 $P < 0.05$ 。

2.5 Niclosamide 可能下调 STAT3 和 MAPK3 缓解肺部炎症

Western blotting 检测结果显示, 各组 Occludin、



不同处理后小鼠肺组织 Occludin 表达情况代表性图像

图 3 各组小鼠肺组织 Occludin 表达 (免疫组织化学染色)

STAT3、MAPK3 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Con 组比较, LPS 组 Occludin 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$), STAT3 和 MAPK3 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 4。

表 4 各组小鼠肺组织 Occludin、STAT3、MAPK3 蛋白相对表达量比较 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	Occludin 蛋白	STAT3 蛋白	MAPK3 蛋白
Con 组	1.00 ± 0.21	1.00 ± 0.36	1.00 ± 0.36
LPS 组	0.56 ± 0.15 [†]	1.62 ± 0.29 [†]	2.15 ± 0.70 [†]
Nic 组	1.06 ± 0.06	0.81 ± 0.12	1.10 ± 0.28
LPS + Nic 组	0.91 ± 0.22	1.19 ± 0.23	1.55 ± 0.21
F 值	4.908	5.051	4.515
P 值	0.030	0.030	0.039

注: †与 Con 组比较, $P < 0.05$ 。

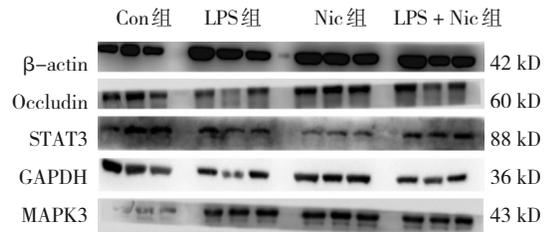


图 4 各组小鼠肺组织 Occludin 蛋白表达

3 讨论

脓毒症是目前 ICU 最常见的死亡原因^[1], 且脓毒血症的早期诊断和患者管理仍是 ICU 面临的巨大挑战^[10]。脓毒血症发病急且机制复杂, 常伴随多器官损伤, 在损伤器官中, 肺是最先衰竭也是最常衰竭的器官, 使得急性肺损伤成为脓毒症死亡的最关键预后因素之一^[3], 因此进一步了解脓毒症相关肺损伤机制, 可能为疾病诊断和患者管理提供新的方向和思路。

S100A4 属于钙结合蛋白 S100 家族, 已被证实参与肿瘤侵袭、血管生成和炎症调节等病理生理现象^[4]。一些研究曾使用 S100A4 或 S100 家族蛋白作为炎症指标^[8, 11-12], 初步说明 S100A4 或 S100 家族蛋白对炎症过程具有一定意义。已有研究发现, S100A4 在小鼠脓毒症模型的多种器官中表达升高^[11, 13-14], 但缺乏具体的调节机制。本研究结果表明, 抑制 S100A4 表达可一定程度上缓解肺部炎症, 提示 S100A4 在脓毒症肺损伤的潜在的调节作用。另外, 研究观察到炎症细胞主要浸润于支气管周围, Niclosamide 预处理后炎症细胞浸润减少, 笔者推测支气管上皮细胞 S100A4 表达可能存在变化。为进一步研究 S100A4 在肺部炎症中的表达模式, 通过免疫组织化学染色发现肺支气管上皮细胞高表达 S100A4, 而肺泡上皮细胞 S100A4 表达稍低。这可能解释 ELISA 结果显示 S100A4 水平轻微升高, 而免疫组织化学染色半定量结果显示肺支气管 S100A4 明显升高。此外, 已有实验已经表明, S100A4 参与上皮细胞向间充质细胞转移^[15-16], 提示 S100A4 可能通过调节肺支气管上皮细胞功能影响炎症进展。

肺支气管上皮细胞功能对肺组织炎症有重要意义。肺支气管上皮细胞通过分泌黏液阻止异物入侵, 分泌蛋白酶、趋化因子、细胞因子等物质调节炎症过程, 且依赖多种紧密连接蛋白 (如 ZO-1、

Occludin、Claudin 等)维持支气管屏障完整性,以防止组织受异物侵入和维持组织微环境^[17]。紧密连接蛋白丢失可能导致炎症细胞浸润和蛋白渗出。已有大量研究表明,Occludin 在肺组织炎症中表达降低,恢复其表达水平可一定程度上缓解组织炎症^[18]。本研究结果显示,炎症细胞主要浸润在支气管周围,且支气管上皮细胞高表达 S100A4,Niclosamide 可一定程度上抑制支气管上皮细胞 S100A4 表达和缓解肺部炎症。由此笔者推测,支气管上皮细胞 S100A4 可能参与肺支气管上皮细胞损伤。通过免疫组织化学染色和 Western blotting 检测发现 Occludin 在 LPS 诱导的急性肺损伤中表达显著降低,而 Niclosamide 预处理可一定程度上恢复其表达。但 2 种检测方法均显示单独给予 Niclosamide 似乎轻微上调 Occludin 表达,提示 Niclosamide 可能促进 Occludin 表达阻止炎症细胞浸润。但目前尚无文献报道 Niclosamide 对 Occludin 的调控作用,是否经 S100A4 参与也仍待研究。

S100A4 抑制剂 Niclosamide 可缓解脓毒血症相关肺损伤,减轻肺部炎症,但涉及的信号分子或通路未知。已有研究表明,Niclosamide 可通过多种信号途径调节炎症,如 JAK/STAT3、PI3K/Akt、MAPK 或 NF- κ B 信号通路^[19-22]。本研究发现 LPS 诱导的急性肺损伤中 STAT3 和 MAPK3 表达显著上调,Niclosamide 预处理可一定程度降低 STAT3 和 MAPK3 表达水平。提示 Niclosamide 可能通过 STAT3 和 MAPK3 调节 S100A4 表达,进而影响炎症发生。但 Niclosamide 是否直接或经 S100A4 调控 Occludin 表达,仍需深入研究。

综上所述,本研究初步证明 S100A4 抑制剂 Niclosamide 可能通过 STAT3 或 MAPK3 信号下调 S100A4 和恢复 Occludin 表达,进而抑制脓毒血症相关肺损伤发生,但完整调控过程仍需深入研究。S100A4 在脓毒血症相关肺损伤中可能存在一定作用,或可为临床提供新的研究思路和方向。

参 考 文 献 :

- [1] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national Cross-Sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [2] LELUBRE C, VINCENT J L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(7): 417-427.
- [3] PARK I, KIM M, CHOE K, et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2019, 53(3): 1800786.
- [4] AMBARTSUMIAN N, KLINGELHÖFER J, GRIGORIAN M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1929: 339-365.
- [5] MILANI M, MAMMARELLA E, ROSSI S, et al. Targeting S100A4 with niclosamide attenuates inflammatory and profibrotic pathways in models of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 132.
- [6] WEN J, JIAO B H, TRAN M, et al. Pharmacological inhibition of S100A4 attenuates fibroblast activation and renal fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(17): 2762.
- [7] SACK U, WALTHER W, SCUDIERO D, et al. Novel effect of antihelminthic niclosamide on S100A4-mediated metastatic progression in colon cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(13): 1018-1036.
- [8] SUZUKI T, TADA Y, GLADSON S, et al. Vildagliptin ameliorates pulmonary fibrosis in lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 177.
- [9] HUANG X L, QU D M, LIANG Y, et al. Elevated S100A4 in asthmatics and an allergen-induced mouse asthma model[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9667-9676.
- [10] TAEB A M, HOOPER M H, MARIK P E. Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis, and management[J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32(3): 296-308.
- [11] ZHANG W, OHNO S, STEER B, et al. S100a4 is secreted by alternatively activated alveolar macrophages and promotes activation of lung fibroblasts in pulmonary fibrosis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1216.
- [12] WANG Z, ZHOU H, ZHENG H P, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 by keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation[J]. Autophagy, 2021, 17(2): 529-552.
- [13] WANG W, MA K, LIU J T, et al. Ginkgo biloba extract may alleviate viral myocarditis by suppression of S100A4 and MMP-3[J]. J Med Virol, 2019, 91(12): 2083-2092.
- [14] ZHANG J H, JIAO Y, HOU S S, et al. S100A4 contributes to colitis development by increasing the adherence of Citrobacter rodentium in intestinal epithelial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12099.
- [15] GONG N Y, SHI L, BING X, et al. S100A4/TCF complex transcription regulation drives epithelial-mesenchymal transition in chronic sinusitis through Wnt/GSK-3 β / β -catenin signaling[J]. Front Immunol, 2022, 13: 835888.
- [16] TOCHIMOTO M, OGURI Y, HASHIMURA M, et al. S100A4/non-muscle myosin II signaling regulates epithelial-mesenchymal transition and stemness in uterine carcinosarcoma[J]. Lab Invest, 2020, 100(5): 682-695.
- [17] GOHY S, HUPIN C, LADJEMI M Z, et al. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases[J]. Clin Exp

- Allergy, 2020, 50(2): 135-146.
- [18] LIN X, ZHU Y, LE G H. Tetramethylpyrazine alleviates tight junction disruption of bronchial mucosal epithelial cells caused by interleukin-17 via inhibiting nuclear Factor- κ B-p65/tumor necrosis factor- α signaling pathway[J]. J Interferon Cytokine Res, 2021, 41(11): 415-424.
- [19] PEI X L, ZHENG F X, LI Y, et al. Niclosamide ethanolamine salt alleviates idiopathic pulmonary fibrosis by modulating the PI3K-mTORC1 pathway[J]. Cells, 2022, 11(3): 346.
- [20] LI Y L, LI P F, HE Q Y, et al. Niclosamide inhibits hepatitis E virus through suppression of NF-kappaB signalling[J]. Antiviral Res, 2022, 197: 105228.
- [21] CHEN W, MOOK R A Jr, PREMONT R T, et al. Niclosamide: beyond an antihelminthic drug[J]. Cell Signal, 2018, 41: 89-96.
- [22] XIANG D, YUAN Y S, CHEN L, et al. Niclosamide, an anti-helminthic molecule, downregulates the retroviral oncoprotein tax and pro-survival Bcl-2 proteins in HTLV-1-transformed T lymphocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(1): 221-228.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈科, 莫诗卉, 张丁山, 等. 抑制钙结合蛋白 S100A4 表达缓解小鼠脓毒症相关肺损伤的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 67-73.

Cite this article as: CHEN K, MO S H, ZHANG D S, et al. Inhibition of calcium-binding protein S100A4 expression may alleviate sepsis-associated lung injury[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(23): 67-73.