· 临床研究 ·

# 糖尿病视网膜病变患者血清 S100A8/A9 变化与视网膜炎症反应的关系

江志坚　冀慧莹　黄亮　董健鸿

200031 上海市徐汇区中心医院眼科(江志坚、黄亮、董健鸿),检验科(冀慧莹)

通信作者:董健鸿,Email:dongjianhong@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.016

【摘要】 **背景**　炎症-免疫机制是目前糖尿病视网膜病变(DR)机制研究的热点之一,研究表明,S100A8/A9 蛋白复合物与炎症相关,但 S100A8/A9 蛋白是否参与 DR 的发生和发展有待探讨。 **目的**　测定糖尿病(DM)及 DR 患者血清 S100A8/A9 蛋白质量浓度,探讨其在疾病发生和发展中的作用。 **方法**　采用病例对照研究设计,选取 2014 年 1—6 月在上海市徐汇区中心医院诊治的 DR 患者(DR 组)和无视网膜病变的 2 型 DM 患者(DM 组)30 例,以及健康体检者(正常对照组)30 人,依据 DR 的病变程度将 DR 组亚分为非增生性 DR(NPDR)组和增生性 DR(PDR)组。采集受检者空腹静脉血并分离血清,采用 ELISA 法测定受检者血清 S100A8/A9 蛋白质量浓度,分别采用免疫透射比浊法和免疫凝集法测定受检者血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)质量浓度和糖化血红蛋白(HbAlc)含量。 **结果**　DR 组、DM 组和正常对照组受检者血清 S100A8/A9 质量浓度分别为(9.74±0.59)、(11.41±0.64)和(6.46±0.62)μg/L,其中 DM 组和 DR 组患者血清 S100A8/A9 质量浓度均明显高于正常对照组,DM 组患者血清 S100A8/A9 质量浓度明显高于 DR 组,差异具有统计学意义(均 $P=0.00$);DR 组、DM 组和正常对照组受检者血清 hsCRP 质量浓度分别为(1.40±0.34)、(1.27±0.13)和(1.11±0.12)mg/L,其中 DR 组、DM 组患者血清 hsCRP 质量浓度均明显高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P=0.00$);DR 组和 DM 组患者血清 HbAlc 含量明显高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P=0.00$),而 DR 组与 DM 组差异无统计学意义($P=0.12$)。NPDR 组与 PDR 组间患者血清 S100A8/A9 和 hsCRP 质量浓度及血清 HbAlc 含量的差异均无统计学差异($t=-0.10$,$P=0.92$;$t=-0.17$,$P=0.87$;$t=0.66$,$P=0.51$)。血清 S100A8/A9 蛋白质量浓度与血清 hsCRP 质量浓度间呈弱正相关($r=0.36$,$P=0.00$)。 **结论**　S100A8/A9 蛋白是炎症标志物分子之一,可能参与 DM 相关微血管病变的发生及发展,控制血糖浓度能够减缓 DM 患者的炎症反应。

【关键词】 糖尿病/并发症;糖尿病视网膜病变;炎症;S100A8/A9 蛋白

**Relationship of serum S100A8/A9 complex and retinal inflammation in patients with diabetic retinopathy**

*Jiang Zhijian, Ji Huiying, Huang Liang, Dong Jianhong*

*Department of Ophthalmology (Jiang ZJ, Huang L, Dong JH), Department of Clinical Laboratory (Ji HY), Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai 200031, China*

*Corresponding author: Dong Jianhong, Email: dongjianhong@hotmail.com*

[**Abstract**] **Background**　Inflammation is one of the most popular aspects in the studies of diabetic retinopathy (DR) mechanisms. Researches showed that S100A8/A9 participate in the inflammatory procedure of many diseases, however, the relationship between S100A8/A9 complex and retinal inflammation of DR needs to be researched. **Objective**　This study was to detect the serum S100A8/A9 level of diabetes mellitus (DM) and DR patients, and explore its role in DM an DR development. **Methods**　A cases-controlled study was carried out. The DR patients, type 2 DM patients without retinal change and heathy controls were enrolled in Shanghai Xuhui Central Hospital from January to June 2014, and 30 patients for each group. The DR patients were subgrouped to non-proliferative DR (NPDR) group and proliferative DR (PDR) group. The periphery blood was collected to isolate the serum, and serum S100A8/A9 complex level was detected by ELISA. Serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and glycosylated hemoglobin A1C (HbAlc) level was assayed by immunity turbidimetry and immune agglutination respectively. **Results**　Serum S100A8/A9 complex levels in the DR group, DM group and normal control group were (9.74±0.59), (11.41±0.64) and (6.46±0.62) μg/L, respectively, and the serum S100A8/A9 complex level in the DM group and DR group was significantly higher than that in the normal control group, and the serum S100A8/A9 complex level in the DM group raised in compared with the DR group (all at $P<0.01$). Serum hsCRP levels in the DR group, DM group and normal control group were (1.40±0.34), (1.27±0.13) and (1.11±0.12) mg/L, respectively, with the highest value in the DR group and the lowest value in the normal control group (all at $P=0.00$). The serum HbAlc levels were higher in the DR group and DM group than those in the normal

control group (both at $P=0.00$), while no significant difference was found in the serum HbAlc level between DR group and DM group ($P=0.12$). There was no significant differece in the serum S100A8/A9, hsCRP and HbAlc levels between NPDR group and PDR group ($t=-0.10$, $P=0.92$; $t=-0.17$, $P=0.87$; $t=0.66$, $P=0.51$). A weak positive correlation was seen between serum S100A8/A9 level and serum hsCRP level ($r=0.36$, $P=0.00$).

**Conclusions**　As an inflammatory marker, S100A8/A9 complex might play an important role in the pathogenesis and development of DR. Intensive control of glycemia can alleviate retinal inflammation in DM patients.

[**Key words**]　Diabetes mellitus/complications; Diabetic retinopathy; Inflammation; S100A8/A9 complex

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是严重的致盲眼病之一,患病率逐年升高。目前 DR 的发病机制仍未完全阐明,目前主要存在生物化学-分子生物学机制、炎症-免疫机制、氧化应激学说、基因多态性和神经退行性改变等假说,其中炎症-免疫机制是目前研究的热点[1]。研究发现,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、α 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)6 和 IL-8 等多种炎症因子在 DR 中表达上调[2-4]。临床研究证实,抗炎药物如糖皮质激素、非甾体类消炎药等能够改善 DR 的病情,表明 DR 患者处于低度炎症状态[2]。钙结合蛋白家族中的 S100A8/A9 蛋白复合物与炎症相关,在风湿性关节炎、动脉粥样硬化等炎症性疾病中表达增加,对炎症灶周围的白细胞具有很强的趋化作用,能够介导血管内皮细胞的转移[5-6]。研究已证实 S100A8/A9 是一种炎症标志物,但其是否参与糖尿病(diabetes mellitus, DM)及其微血管并发症病理变化的研究报道较少[5,7]。本研究中拟测定 DM 及 DR 患者血清 S100A8/A9 蛋白、血清超敏 CRP(high-sensitivity CRP, hsCRP)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbAlc)含量,探讨其与 DM 和 DR 的相关性。

## 1　资料与方法

### 1.1　一般资料

采用病例对照研究设计,选取 2014 年 1—6 月在上海市徐汇区中心医院经荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)确诊的 DR 患者 30 例作为 DR 组,根据国际分期标准[8]再将 DR 患者分为非增生性 DR(nonproliferative DR, NPDR)组和增生性 DR(proliferative DR, PDR)组。同期纳入在内分泌科确诊为 2 型 DM,但经 FFA 检查无 DR 的患者 30 例作为 DM 组,另选 30 名健康体检者作为正常对照组。诊断标准依据 1999 年 DM 诊断标准[8]和 2002 年 DR 分期标准[9]。排除患 1 型 DM、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病和心功能不全者。该研究遵循上海市徐汇区中心医院伦理委员会的伦理规定。

### 1.2　方法

采集所有受检者空腹静脉血各 2 ml,1 000×$g$ 离心 20 min,收集上清,于-20 ℃保存。检测时标本在室温下复溶,按照人 S100A8/A9 试剂盒(美国 TSZ 公司)说明书采用 ELISA 法测定血清 S100A8/A9 质量浓度。受检者临床生物化学指标的测定采用 ADVIA 2400 生物化学分析仪(德国西门子公司)进行,分别采用免疫透射比浊法和免疫凝集法测定受检者 hsCRP 和 HbAlc 水平。

### 1.3　统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计学软件进行统计分析。本研究中数据资料经 Kolmogorov-Smirov 检验证实接近正态分布($P=0.08$、0.12、0.04),以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数经 Levene 检验方差齐。采用均衡分组单因素干预三水平研究设计,DR 组、DM 组和正常对照组受检者血清 S100A8/A9、hsCRP 质量浓度及血清 HbAlc 含量的总体差异比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-$t$ 检验;NPDR 组与 PDR 组间血清 S100A8/A9 和 hsCRP 质量浓度及血清 HbAlc 含量的差异比较均采用独立样本 $t$ 检验。DR 组内血清 S100A8/A9 质量浓度与血清 hsCRP 质量浓度间的相关性采用 Pearson 积矩线性相关分析,并对相关系数进行假设检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　受试者一般情况

DR 组患者年龄 36～69 岁,平均(59.53±7.01)岁,包括男 14 例,女 16 例;患者 DM 病程 4～30 年,平均(13.83±8.25)年,其中 NPDR 组 8 例,PDR 组 22 例。DM 组患者年龄 31～66 岁,平均(55.80±8.16)岁,其中男 18 例,女 12 例。正常对照组受检者年龄 46～69 岁,平均(56.03±5.46)岁,其中男 15 人,女 15 人。3 个组间受检者年龄及性别构成的差异均无统计学意义($F=2.71$, $P=0.07$; $\chi^2=1.16$, $P=0.56$)。

### 2.2　DR 组、DM 组和正常对照组受检者血清 S100A8/A9、hsCRP 和 HbAlc 含量的比较

3 个组间受检者血清 S100A8/A9 质量浓度的总体比较差异有统计学意义($F=498.27$, $P=0.00$), DM

组受检者血清 S100A8/A9 质量浓度最高，其次为 DR 组，正常对照组血清 S100A8/A9 质量浓度最低，组间差异均有统计学意义（$P=0.00$、0.00、0.00）。3 个组间受检者 hsCRP 质量浓度的总体比较差异有统计学意义（$F=13.27$，$P=0.00$），其中 DR 组患者 hsCRP 质量浓度最高，其次为 DM 组，正常对照组血清 hsCRP 质量浓度最低，组间差异均有统计学意义（$P=0.01$、0.00、0.03）。3 个组间受检者 HbAlc 含量的总体比较差异有统计学意义（$F=11.85$，$P=0.00$），其中 DR 组与 DM 组间患者血清 HbAlc 含量的差异无统计学意义（$P=0.12$），DR 组与 DM 组患者血清 HbAlc 含量均明显高于正常对照组，差异均有统计学意义（$P=0.00$、0.00）（表 1）。

**表 1　DR 组、DM 组和正常对照组血清 S100A8/A9、hsCRP 质量浓度和 HbAlc 含量的比较（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 例数 | S100A8/A9（μg/L） | hsCRP（mg/L） | HbAlc（%） |
|---|---|---|---|---|
| DR 组 | 30 | 9.74±0.59[a] | 1.40±0.34[ab] | 6.14±1.18[a] |
| DM 组 | 30 | 11.41±0.64[a] | 1.27±0.13[a] | 6.63±1.50[a] |
| 正常对照组 | 30 | 6.46±0.62 | 1.11±0.12 | 5.14±0.86 |
| $F$ 值 | | 498.27 | 13.27 | 11.85 |
| $P$ 值 | | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

注：与正常对照组比较，[a]$P<0.01$；与 DM 组相比，[b]$P<0.05$（单因素方差分析，LSD-$t$ 检验）　DR：糖尿病视网膜病变；DM：糖尿病；hsCRP：血清超敏 C 反应蛋白；HbAlc：糖化血红蛋白

### 2.3　NPDR 组与 PDR 组血清 S100A8/A9、hsCRP 质量浓度和 HbAlc 含量的比较

NPDR 组与 PDR 组间患者血清 S100A8/A9 质量浓度、hsCRP 质量浓度和 HbAlc 含量的差异均无统计学意义（$t=-0.10$，$P=0.92$；$t=-0.17$，$P=0.87$；$t=0.66$，$P=0.51$）（表 2）。

**表 2　NPDR 组和 PDR 组血清 S100A8/A9、hsCRP 质量浓度和 HbAlc 含量的比较（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 例数 | S100A8/A9（μg/L） | hsCRP（mg/L） | HbAlc（%） |
|---|---|---|---|---|
| NPDR 组 | 8 | 9.73±0.69 | 1.38±0.45 | 6.38±1.35 |
| PDR 组 | 22 | 9.75±0.57 | 1.41±0.29 | 6.05±1.13 |
| $t$ 值 | | −0.10 | −0.17 | 0.66 |
| $P$ 值 | | 0.92 | 0.87 | 0.51 |

注：（独立样本 $t$ 检验）　NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变；PDR：增生性糖尿病视网膜病变；hsCRP：血清超敏 C 反应蛋白；HbAlc：糖化血红蛋白

### 2.4　血清 S100A8/A9 质量浓度与血清 hsCRP 质量浓度的关系

血清 S100A8/A9 质量浓度与血清 hsCRP 质量浓度呈弱的线性正相关（$r=0.36$，$P=0.00$）（图 1）。

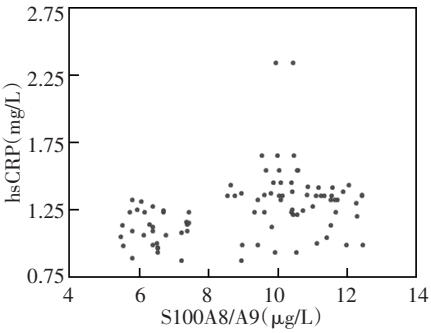


**图 1　血清 S100A8/A9 质量浓度与 hsCRP 质量浓度相关分析的散点图**　血清 S100A8/A9 质量浓度与 hsCRP 质量浓度呈弱的线性正相关（Pearson 积矩线性相关分析：$r=0.36$，$P=0.00$，$n=90$）　hsCRP：血清超敏 C 反应蛋白

## 3　讨论

动物实验研究证实，早期 DR 的表现类似轻度慢性炎症引起的组织损伤，表现为白细胞的聚集与迁移，白细胞与血管内皮细胞的黏附，视网膜组织中的细胞间黏附分子-1 及白细胞表面 CD18、CD45 显著增高[3]，CRP、TNF-α、IL-6 和 IL-8 等多种炎症因子表达增加[2-4]。CRP 可能触发氧化应激反应以及导致脂肪细胞产生过多的游离脂肪酸，与 TNF-α 的作用相似，损伤血管内皮细胞的功能，破坏血-视网膜屏障（blood retinal barrier，BRB），导致血管通透性升高，出现黄斑水肿和渗出，而 IL-6 可激活蛋白激酶 C 信号通路，从而诱发 BRB 的破坏，IL-8 可能通过趋化内源性白细胞并使其释放活性细胞因子，诱导新生血管的生成[10]。临床研究证实糖皮质激素和非甾体类抗炎药物能够改善 DR 的程度，也证实了上述机制[2]。

S100A8 及 S100A9 均为钙结合蛋白 S100 家族成员，S100A8/A9 是由 S100A8（轻链）及 S100A9（重链）所构成的一个相对分子质量为24 000的异源二聚体，主要存在于中性粒细胞的细胞质中及单核细胞的细胞膜上。Kang 等[7]发现风湿性关节炎患者的血清及关节滑液中 S100A8/A9 的含量较骨性关节炎明显增加，Kuipers 等[11]研究发现，急性呼吸窘迫综合征时人和动物 S100A8/A9 表达均增加。Hirata 等[6]发现合并颈动脉低密度粥样斑块的 2 型 DM 患者血清 S100A8/A9 的含量增加。以上研究均表明 S100A8/A9 在炎症反应过程中发挥重要作用，但是否参与 DM 及其眼部并发症的微血管病变，相关文献报道较少。

本研究发现，与正常对照组相比，DM 和 DR 患者血清 S100A8/A9 蛋白质量浓度明显增加，与 Bouma 等[12]对 1 型 DM 患者中的研究结果一致。血清 S100A8/A9 蛋白的质量浓度增加的原因有：（1）高糖刺激诱导体内蛋白质、脂质发生非酶糖基化，导致糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGEs）在体内蓄积，从而导致 AGEs 受体及其配体 S100A8/A9

表达增加[13]；(2) TNF-α、IL-6 等促炎因子导致微血管内皮细胞和巨噬细胞强烈表达 S100A8/A9[14]。本研究发现 DR 患者的血清 hsCRP 质量浓度最高，其次是 DM 患者，而正常人中最低，与先前报道一致[3]，说明随着 DM 病程的进展，体内慢性炎症反应逐渐加重，与 DR 的发生和发展有密切关系。

本研究还发现 DM 患者血清 S100A8/A9 质量浓度与血清 hsCRP 质量浓度呈弱的正相关，推测随着 DM 病程的进展，血清 S100A8/A9 蛋白质量浓度与 hsCRP 质量浓度同时呈升高的趋势。S100A8/A9 作为炎症反应的标志物，可能参与 DM 微血管病变的发生和发展，可能的机制为：(1) 长期高糖刺激下，血清中升高的 S100A8/A9 与受体 AGEs 结合后激活 $p21^{ras}$ 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶等细胞信号转导途径，诱导氧化应激反应，并激活核因子 κB (nuclear factor, NF-κB)，进一步激活黏附分子及细胞因子，促进炎性细胞的聚集与黏附，导致视网膜血管内皮细胞、周细胞和视网膜神经节细胞的损伤[4,15-16]。(2) S100A8/A9 可促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶在体内的激活，加强血管内皮细胞活性氧自由基的增生，导致细胞凋亡[17]。(3) S100A8/A9 具有细胞因子类似物的作用，促进白细胞在炎症区的聚集和将花生四烯酸输送到靶细胞，增强氧化应激反应[18-19]。(4) 血清中升高的 S100A8/A9 还能够与其他炎症因子的分泌形成正反馈效应，促进 TNF-α 和 IL-6 的分泌[18]，而后者可增加视网膜血管中白细胞黏附，诱导 BRB 的破坏[4]。

另外，本研究中显示 DM 患者血清 HbAlc 含量较正常人增加，血清 100A8/A9 和 hsCRP 质量浓度也高于正常人，提示 DM 患者体内炎症水平与血糖控制程度有关。有文献报道通过对 2 型 DM 患者进行强化血糖控制能够减缓 DR 的进展[20]，其结论与本研究结果相互支持，说明严格控制血糖浓度是预防或延缓 DR 发生和发展的主要手段。

本研究结果提示血清 S100A8/A9 蛋白可能参与 DM 及其微血管病变的发生和发展，严格地控制血糖能够减少血清 S100A8/A9 和 hsCRP 蛋白质量浓度，抑制炎症反应，预防或延缓 DR 的进展。但要明确 S100A8/A9 蛋白与 DR 病程进展的关系，还需要得到局部炎症变化的直接证据，如房水或者玻璃体液中 S100A8/A9 蛋白表达量的检测。

## 参考文献


[1] 李筱荣，刘巨平. 认识糖尿病视网膜病变临床研究热点难点，探索优化未来临床研究方向[J]. 中华眼底病杂志，2014，30(2)：121-123. DOI：10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.02.001.

[2] Kaštelan S, Tomić M, Gverović AA, et al. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy [J/OL]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 213130 [2016-01-04]. https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/213130/. DOI: 10.1155/2013/213130.

[3] Roy MS, Janal MN, Crosby J, et al. Inflammatory biomarkers and progression of diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8): 5471-5480. DOI: 10.1167/iovs.13-12212.

[4] 鲁丹，王康. 炎症和糖尿病视网膜病变[J]. 中国实用眼科杂志，2012，30(6)：637-639. DOI：10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2012.06.001.

[5] Cesaro A, Anceriz N, Plante A, et al. An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(9): e45478 [2016-6-30]. http://journals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0045478. DOI: 10.1371/journal.pone.0045478.

[6] Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, et al. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(1): 82-90. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.01.026.

[7] Kang KY, Woo JW, Park SH. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(1): 12-19. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.1.12.

[8] 吕文山，董砚虎，钱荣立. 糖尿病的诊断和分型[J]. 中国糖尿病杂志，2000，8(1)：60-61. DOI：10.3321/j.issn.1006-6187.2000.01.028.

[9] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severityscales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

[10] Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 74S: S12-S16. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.06.007.

[11] Kuipers MT, Vogl T, Aslami H, et al. High levels of S100A8/A9 proteins aggravate ventilator-induced lung injury via TLR4 signaling [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(7): e68694 [2016-07-15]. http://journals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0068694. DOI: 10.1371/journal.pone.0068694.

[12] Bouma G, Coppens JM, Lam-Tse WK, et al. An increased MRP8/14 expression and adhesion, but a decreased migration towards proinflammatory chemokines of type 1 diabetes monocytes[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 141(3): 509-517. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02865.x.

[13] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes[J]. Vascul Pharmacol, 2012, 57(5-6): 160-167. DOI: 10.1016/j.vph.2012.06.004.

[14] Lee MJ, Lee JK, Choi JW, et al. Interleukin-6 induces S100A9 expression in colonic epithelial cells through STAT3 activation in experimental ulcerative colitis[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(9): e38801 [2016-07-09]. http://journals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0038801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801.

[15] Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control[J]. Circulation, 2003, 108(9): 1070-1077. DOI: 10.1161/01.CIR.0000086014.80477.0D.

[16] Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands[J]. Diabetes, 2010, 59(1): 249-255. DOI: 10.2337/db09-0801.

[17] Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9)[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1448(2): 200-211.

[18] Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease[J/OL]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 828354 [2016-04-03]. https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/828354/. DOI: 10.1155/2013/828354.

[19] Bouzidi F, Doussiere J. Binding of arachidonic acid to myeloid-related proteins (S100A8/A9) enhances phagocytic NADPH oxidase activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325(3): 1060-1065. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.134.

[20] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(12): 2443-2451. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.


(收稿日期：2016-10-24)

(本文编辑：尹卫靖　杜娟)