

S100B 蛋白与心境障碍的相关性研究进展

曲雪慧 王晓红 胡建

【关键词】 S100B; 重性抑郁障碍; 双相情感障碍; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.014

Research progress of correlation between S100B protein and mood disorder QU Xue-hui, WANG Xiao-hong, HU Jian. First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

【Key words】 S100B; Major depressive disorder; Bipolar disorder; Reviews

心境障碍是由各种原因引起的以显著而持久的心境或情感改变为主要特征的一组疾病,包括重性抑郁障碍和双相障碍两个主要疾病亚型。随着现代生活节奏的加快,其患病率正逐年上升。世界卫生组织(WHO)有关全球疾病总负担的统计显示,1990年重性抑郁障碍和双相障碍分别排在第5位和第18位,预计到2020年,重性抑郁障碍的疾病负担将上升至第二位。目前心境障碍的病因及发病机制仍不明,近来国外学者开始提出心境障碍就是胶质细胞的功能障碍,而S100B蛋白作为一种胶质细胞源性的蛋白质,可能与心境障碍有着密切的联系^[1]。本文总结国内外相关研究,对S100B蛋白与心境障碍的关系作如下综述。

1 S100B 蛋白概述

1.1 S100B 蛋白的结构 S100蛋白家族由S100A1、S100A16、S100B、S100P、S100Z等24种小的酸性钙离子结合蛋白组成,其中S100AB和S100BB被合称为S100B蛋白(以下简称S100B)。S100B分子大小为10~12 kDa,可以形成拥有疏水残基的钙离子结合位点,称为EF手性结构。C-末端由L3连接的HIII、HIV双螺旋链(HIII-L3-HIV)构成,为规范的EF手性结构。当钙离子接近时,C-末端的HIII发生构象改变,疏水区得以暴露,从而结合钙离子^[2]。此时HIII和HIV之间的螺旋角度随之改变90°^[3],S100B可以与目标肽结合形成复合物^[4-5],进而发挥生物学作用。

1.2 S100B 蛋白的功能

1.2.1 细胞内的功能 S100B可在星形胶质细胞、某些神经元细胞、脂肪细胞、骨骼肌纤维等多种细胞类型中表达^[6]。S100B在成熟细胞内通过与大量的靶蛋白相互作用调控许多关键活动,包括细胞形态的维持、细胞转录、蛋白质的降解、钙离子内稳态、

能量代谢、酶功能^[7]。如正常情况下,S100B能作用于桥粒联结蛋白,调节L型钙离子通道,从而维持钙离子内稳态。重性抑郁障碍患者细胞内S100B浓度升高,钙离子内稳态发生失调,此时海马神经元细胞内的钙超载会导致神经元死亡,进而激活小胶质细胞,造成白细胞介素1的分泌。白细胞介素1上调星形胶质细胞表达S100B,同时诱发大量变性轴突的形成,最终导致患者认知功能的损害^[8]。

1.2.2 细胞外的功能 S100B由星形胶质细胞分泌或释放,对神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞的影响取决于其浓度^[9]。在nmol浓度下S100B像神经营养因子一样通过刺激细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal-Regulated Kinase, ERK1/2)和核因子-κB(Nuclear Factor of Kappa B, NF-κB)介导的抗凋亡细胞因子(B cell Lymphoma/Lewkemia-2, Bcl-2)的上调来保护神经细胞免受神经毒性的损害;而在μmol浓度下通过过度刺激ERK1/2、促进活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)过表达而杀死神经元细胞或发挥β-淀粉样肽潜在的神经毒性作用^[9-11]。在生理情况下,低浓度的S100B能够促进5-HT能神经元轴突的分化与生长,是5-HT能神经元最具潜力的营养因子之一;高浓度的S100B呈剂量依赖性诱导NO合酶的表达,造成神经元的死亡^[12]。此时S100B可以维持其神经保护作用 and 神经自身变性作用的平衡。心境障碍患者由于胶质细胞损伤导致S100B大量释放,长期高水平的S100B会打破这种平衡,最终导致抑郁症状的出现。S100B在高低剂量时对神经细胞所发挥的不同作用可能与糖基化终末产物受体(Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE)的表达水平、激活程度、刺激的持久性以及不同细胞内S100B诱导的RAGE表达上调程度的不同等有关^[7]。

2 S100B 蛋白与心境障碍

2.1 S100B 蛋白与重性抑郁障碍 Yang等^[13]学者

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者: 胡建 Email: hujian0451@163.com

研究发现重性抑郁障碍患者发作期血清 S100B 较健康对照组明显升高,而在疾病平稳期并无明显升高。Crabe 等^[14]对老年男性重性抑郁障碍患者的研究发现在症状较轻时血清 S100B 水平升高。国外的一项回顾性研究^[15]指出重性抑郁障碍患者血清及脑脊液内 S100B 水平均升高。心境障碍就是胶质细胞的功能障碍这个观点已经被普遍接受,上述研究发现脑脊液及血清内星形胶质细胞源性的 S100B 水平确有升高,进一步证实了这一观点同时表明 S100B 与重性抑郁障碍之间存在一定的相关性。人体内编码 S100B 的基因定位于 21q22 区,而该区域与情感障碍有着较强的连锁关系,基于此,国内外学者^[16-17]进一步从基因的角度证实了 S100B 与重性抑郁障碍之间确有相关性。

Rothermundt 等^[18]提出血清中升高的 S100B 可能与重性抑郁障碍发病机制中的神经退化或轴突重建有关。随后的一些研究则更倾向于 S100B 参与了重性抑郁障碍中的轴突再生与重建。如 Arolt 等^[19]在其研究中发现高水平的血清 S100B 可以预测抗抑郁治疗的反应,鉴于 5-羟色胺(5-HT)是参与重性抑郁障碍发病的重要神经递质,故而推测 S100B 是 5-HT 神经元重要的神经营养因子。还有研究^[20-21]发现抗抑郁剂氟西汀治疗可使抑郁小鼠模型海马区 S100B 的表达增加,出现更多新生神经细胞,成年小鼠的行为和神经再生能力也得到了改善。这些研究分别从人和动物研究的角度,说明在重性抑郁障碍中 S100B 能营养 5-HT 神经元、促进轴突再生与重建,参与疾病进程。因此我们推测 S100B 与重性抑郁障碍的发病有关。

Wang 等^[22]研究发现文拉法辛治疗可降低抑郁大鼠模型海马 S100B 的水平。Ambrée 等^[23]研究发现高基线 S100B 水平的重性抑郁障碍患者经过 7 周甚至 6 个月的抗抑郁治疗后临床好转更明显。已经证实重性抑郁障碍患者细胞外 S100B 的浓度为 nmol 浓度,因此重性抑郁障碍患者 S100B 升高暗示着神经营养的潜力是增加的。以上研究表明高水平的 S100B 可以评价抗抑郁治疗的疗效。

总结以上研究,我们可以认为 S100B 与重性抑郁障碍有关,且在重性抑郁障碍中是一个潜在的状态指标,可以反映功能失调的神经元和星型胶质细胞的修复或改造过程。因此 S100B 可以为重性抑郁障碍的诊断与治疗提供新思路。

2.2 S100B 蛋白与双相障碍 Andreazza 等^[24]发现双相障碍患者无论在躁狂发作期还是抑郁发作期均有血清 S100B 的升高,但在平稳期无改变。之后的一项荟萃分析^[14]也得出了相同的结论。Dean 等^[25]结合神经影像学研究发现双相 I 型障碍患者在 BA9 区 S100B 水平降低、在 BA40 区 S100B 水平升高。该研究进一步从影像学的角度证实双相障碍患者脑区

内确有 S100B 水平的改变,说明 S100B 与双相障碍具有相关性。

Schroeter 等^[26]分析了 S100B 在双相障碍中所扮演的角色,认为血清中升高的 S100B 参与了双相障碍的病理机制:可能是通过营养 5-HT 神经元、影响 5-HT 介导的海马突触间的相互联系而影响神经可塑性,也可能是通过激活 NO 合酶引起 NO 生成增多,最终造成神经元细胞的死亡而参与神经退行性进程。这说明与重性抑郁障碍相同, S100B 在双相障碍进程中也发挥了重要作用。

Moutsatsou 等^[27]将双相障碍患者进一步划分为抑郁发作组、躁狂发作组、平稳组之后,发现抑郁发作组和躁狂发作组血清 S100B 均高于平稳组,但仅有抑郁发作组的血清 S100B 水平是明显高于健康对照组的。此外一些研究发现有效的抗抑郁^[28]或抗躁狂治疗^[29]可降低血清中升高的 S100B 水平。以上研究表明在疾病发作期均有血清 S100B 的升高,在平稳期血清 S100B 则基本恢复正常。且 S100B 水平可以随症状好转而下降,说明 S100B 是双相障碍疾病发作的一个状态指标,这为疾病的诊断与疗效评价提供了思路。

总结以上研究,我们可以认为 S100B 与双相障碍有关,且抑郁发作或躁狂发作期均有 S100B 的升高。但目前相关研究较少,因此 S100B 在双相障碍不同类型、不同阶段所扮演的角色有待进一步研究。

3 S100B 蛋白与心境障碍的研究局限性

目前 S100B 与心境障碍关系的研究已经有一定的进展,但仍存在一定的局限性。首先血清 S100B 除了与疾病相关之外,还受到肥胖、老年等混杂因素的影响,未来研究需要用一些独立的方法进行验证,从细胞库、基因表达达到结合影像学或其它生物标志物,如胶质纤维酸性蛋白或髓鞘基础蛋白等^[30]。其次,目前血清 S100B 的研究几乎都是横断面研究,并不能排除研究期间各种药物治疗的影响,未来需进行纵向研究以进一步明确血清 S100B 在心境障碍中的作用。最后,血清 S100B 的浓度不能够完全代表脑区内 S100B 的浓度。因此当考虑到 S100B 在细胞外发挥作用是取决于其浓度时,这便成了一个决定性的影响因素。

4 S100B 蛋白与心境障碍的研究展望

Moutsatsou 等^[27]的研究提示抑郁发作可能比躁狂发作更有研究价值。国外的一篇荟萃分析显示双相抑郁和单相抑郁在一些炎性因子方面存在差异^[31],提示双相障碍存在更严重的炎性系统失调。Donato 等^[7]学者认为细胞外 S100B 在较高浓度时能与促炎因子协同作用,放大并延长炎性反应,最终引起神经元的氧化损伤。既然双相抑郁和单相抑郁炎性因子方面存在差异,那 S100B 水平是否也会有差异呢?国外的一项尸检研究显示,单相抑郁和双相

抑郁患者在海马CA1区均有S100B免疫染色阳性的星形胶质细胞密度的减少,而在左侧海马神经纤维联系处却只有双相抑郁患者显示少突胶质细胞的减少^[32]。这说明同样是抑郁发作,双相抑郁与单相抑郁脑内S100B水平也存在差异。分析另外一项研究也发现重性抑郁障碍患者血清S100B比双相障碍患者升高的更多^[33]。虽然研究并没有区分双相障碍抑郁发作或躁狂发作,但至少说明这两种心境障碍在S100B水平上是存在一定差异的。因此通过双相抑郁与单相抑郁血清S100B的对比研究,为两者的鉴别提供诊断依据、为单相抑郁是否会转为双相抑郁提供有力的证据是未来值得研究的问题。

参 考 文 献

- [1] Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, et al. Mood Disorders Are Glial Disorders: Evidence from In Vivo Studies[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2 010: 1-6.
- [2] Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology [J]. *Front Biosci*, 2002, 7: 1 356-1 368.
- [3] Drohat AC, Baldissieri DM, Rustandi RR, et al. Solution Structure of Calcium-Bound Rat S100B ($\beta\beta$) As Determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. *Biochemistry*, 1998, 37(9): 2 729-2 740.
- [4] Matsumura H, Shiba T, Inoue T, et al. A novel mode of target recognition suggested by the 2.0 structure of holo S100B from bovine brain[J]. *Structure*, 1998, 6(2): 233-241.
- [5] Smith SP, Shaw GS. A novel calcium-sensitive switch revealed by the structure of human S100B in the calcium-bound form[J]. *Structure*, 1998, 6(2): 211-222.
- [6] Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1 793(6): 1 008-1 022.
- [7] Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 Proteins [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 24-57.
- [8] Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, et al. S100B Protein, a Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart and Beyond[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2 010.
- [9] 关晓峰,胡建,关悦.血清S100B蛋白水平与首发抑郁症关系的研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(7): 431-432.
- [10] 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.
- [11] Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF- κ B and AP-1 Co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1 β and TNF- α [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 31(4): 665-677.
- [12] Lange RT, Brubacher JR, Iverson GL, et al. Differential effects of alcohol intoxication on S100B levels following traumatic brain injury [J]. *J Trauma*, 2010, 68(5): 1 065-1 071.
- [13] Yang K, Xie GR, Hu YQ, et al. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression [J]. *J Neural Transm*, 2008, 115(12): 1 687-1 694.
- [14] Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, et al. Neurotrophic factor S100beta in major depression [J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 44 (2): 88-90.
- [15] Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, et al. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11): 1 237-1 248.
- [16] Schroeter ML, Steiner J, Schönknecht P, et al. Further evidence for a role of S100B in mood disorders: A human gene expression mega-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2014(53): 84-86.
- [17] 杨坤,谢光荣,胡义秋,等. S100B基因rs9722多态性与抑郁症的关联分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(5): 305-307.
- [18] Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression[J]. *J Affect Disord*, 2001, 66(1): 89-93.
- [19] Arolt V, Peters M, Erfurth A, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, 13(4): 235-239.
- [20] Buschert J, Hohoff C, Touma C, et al. S100B overexpression increases behavioral and neural plasticity in response to the social environment during adolescence [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47 (11): 1 791-1 799.
- [21] 杨媛,于雪,杨坤.度洛西汀和氟西汀对抑郁模型大鼠S100B、ERK1/2-NF- κ B表达的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(5): 513-516.
- [22] Wang CH, Gu JY, Zhang XL, et al. Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model [J]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1): 34.
- [23] Ambrée O, Bergink V, Grosse L, et al. S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 19(3): 1-9.
- [24] Andreatza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients[J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(6): 523-529.
- [25] Dean B, Gray L, Scarr E. Regionally specific changes in levels of cortical S100 β in bipolar I disorder but not schizophrenia[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2006, 40(3): 217-224.
- [26] Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, et al. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment [J]. *Neuroreport*, 2002, 13(13): 1 675-1 678.
- [27] Moutsatsou P, Tsoporis JN, Salpeas V, et al. Peripheral blood lymphocytes from patients with bipolar disorder demonstrate apoptosis and differential regulation of advanced glycation end products and S100B [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(7): 999-1 007.
- [28] 张载福,杨帆,王卫平,等.血清S100B蛋白与双相障碍抑郁发作及其预后的相关性研究[J]. *上海交通大学学报*, 2017, 37(6): 770-773.
- [29] Tsai MC, Huang TL. Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase[J]. *Compr Psychiatry*, 2017, 74: 27-34.
- [30] Steiner J, Bielau H, Bernstein HG, et al. Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurons [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(11): 1 284-1 287.
- [31] Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2013, 144(1/2): 16-27.
- [32] Gos T, Schroeter ML, Lessel W, et al. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: A postmortem study [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11): 1 694-1 699.
- [33] Schroeter ML, Steiner J, Mueller K. Glial pathology is modified by age in mood disorders—A systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies [J]. *J Affect Disord*, 2011, 134(1/3): 32-38.

(收稿日期: 2017-08-29)