

- [26] MCMILLIN M, BECK A, CHONG J, et al. Mutations in PIEZO2 cause gordon syndrome, marden-walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5 [J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(5):734-744.
- [27] COSTE B, HOUGE G, MURRAY MF, et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogryposis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(12):4667-4672.
- [28] DELLE VEDOVE A, STORBECK M, HELLER R, et al. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis [J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(5):1206-1216.
- [29] ALISCH F, WEICHERT A, KALACHE K, et al. Familial gordon syndrome associated with a PIEZO2 mutation [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(1):254-259.
- [30] YANG H, LIU C, ZHOU RM, et al. Piezo2 protein: a novel regulator of tumor angiogenesis and hyperpermeability [J]. Oncotarget, 2016, 7(28):44630-44643.

(收稿日期:2017-05-18,修回日期:2017-07-01)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.003

◇ 综述 ◇

血清淀粉样蛋白 A 的研究进展

曹琳¹, 宋晓文¹, 任金来², 宿振国²作者单位:¹ 滨州医学院, 山东 滨州 256600; ² 滨州医学院附属医院检验科, 山东 滨州 256600

通信作者: 宿振国, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为肿瘤免疫方向, E-mail: szg68@126.com

摘要: 血清淀粉样蛋白 A (SAA) 是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质, 是急性时相反应蛋白之一, 在机体受到感染、创伤、炎症等损伤后, SAA 水平迅速升高。近年来, 随着对 SAA 的基因调控、蛋白结构及生物学功能研究的深入, 发现 SAA 也参与慢性炎症疾病发病过程。该文现就 SAA 家族的基因结构、生物学功能及在慢性炎症疾病中的应用进行综述。

关键词: 血清淀粉样蛋白 A; 急性时相反应蛋白; 类风湿性关节炎; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化

Advances in research on serum amyloid A

CAO Lin¹, SONG Xiaowen¹, REN Jinlai², SU Zhenguo²

Author Affiliations: ¹ Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256600, China; ² Department of Clinical Lab, Binzhou Medical University Affiliated Hospital, Binzhou, Shandong 256600, China

Abstract: Serum amyloid A (SAA) is precursor of the tissue amyloid A, and it is one of the acute phase proteins. Serum amyloid A would be increased under the conditions of infection, tissue damage and inflammation. In recent years, with further studies on the gene regulation, protein structure and biological function of SAA, it has been found that SAA is also involved in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases. This article reviewed the genetic structure and biological function of SAA family and its application in the diagnosis and treatment of chronic inflammatory diseases.

Key words: Serum amyloid A; Acute phase protein; Rheumatoid arthritis; Diabetes type 2; Atherosclerosis

血清淀粉样蛋白 A (SAA) 因其在继发性淀粉样变中的作用而被认识, 1976 年从血清中被分离鉴定, 是一类高度保守的急性期蛋白家族成员。SAA 像 C-反应蛋白 (CRP) 一样是一种急性期蛋白, 在炎症防御、免疫应答和脂质代谢等方面发挥作用, 可以用于许多疾病的诊断、治疗和预后随访。本文现就 SAA 家族的基因结构、生物学功能及在慢性炎症疾病中的应用进行综述。

1 SAA 家族

1.1 SAA 概述 人类编码 SAA 的基因聚集在 11 号染色体的 p15.1 区域内, 大小为 150 kb。SAA 家

族包括 SAA1 和 SAA2 编码的急性期 SAA (A-SAA)、SAA4 编码的组成型 SAA (C-SAA)、SAA3 编码表观假基因。SAA1 和 SAA2 核苷酸具有 90% 同源性, 而 SAA3 与 A-SAA 核苷酸具有约 60% 同源性。除了 SAA3 基因具有 3 个外显子和 2 个内含子结构外, 其他基因均包含 4 个外显子和 3 个内含子^[1]。SAA1 和 SAA2 基因大小均为 15 ~ 20 kb, 其启动子区域含有内核因子- κ B (NF- κ B) 和白介素-6 (IL-6) 转录因子识别序列, 是 RAS 激活因子的结合位点, 能够被白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF) 诱导激活; SAA3 位于 SAA4 基因下

游,大小为 110 kb; SAA4 基因编码 C-SAA,位于 SAA2 基因下游仅 9 kb,其启动子区域仅包括截短的 NF- κ B 识别序列。

1.2 SAA 合成 研究^[2]发现人体 A-SAA 主要在肝脏中合成,由细胞因子 IL-1 β , IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导,这些细胞因子可以与糖皮质激素协同作用以增强 A-SAA 产生。另外,研究发现,在未患任何疾病的肥胖个体者的脂肪细胞中可见大量的 A-SAA mRNA 表达^[3],这意味着 A-SAA 并不只在肝脏合成。C-SAA 在炎症时的血浆浓度变化不大,只在人和小鼠中发现。

1.3 SAA 生物学功能 大量研究证实, SAA 具有以下生物学功能: (1) SAA 具有促炎活性,在 SAA 质量浓度低至 10 μ g/L 时,具有诱导趋化因子和趋化白细胞迁移的能力^[4]; (2) SAA 已被描述为血管生成蛋白,在 SAA 质量浓度大于 10 ~ 60 mg/L 时,可以刺激内皮细胞增殖、黏附、侵袭和形成的毛细血管样结构,刺激体内新血管形成^[5]; (3) SAA 在生理水平通过结合外膜蛋白 A 作为革兰阴性菌的调理素,从而增强细菌的吞噬作用,并且能够在合成、重建细胞膜时形成离子通道,干扰细胞离子稳态并引起细菌裂解^[6]; (4) SAA 具有抗病毒活性,但这种抗病毒活性可能限于丙型肝炎病毒^[7]; (5) SAA 具有诱导基质降解酶的能力^[8]; (6) SAA 在调节胆固醇转运中的作用的报道存在矛盾的描述:据报道 SAA (10 mg/L) 可抑制胆固醇从细胞中流出,并减少胆固醇输送到损伤的细胞^[9],而另外有报道显示 SAA (10 mg/L) 促进胆固醇流出^[10]。尽管如此, SAA 的更多功能有待进一步研究发现。

2 SAA 与慢性炎症性疾病

SAA 作为急性时相反应蛋白,在急性感染性疾病中得到广泛的应用。近年来,有研究报道 SAA 也参与慢性炎症性疾病发病过程,而其在慢性炎症性疾病中的应用还有待进一步研究。

2.1 类风湿性关节炎 (RA) RA 是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫疾病。研究发现 RA 病人的滑膜组织及血浆中 A-SAA mRNA 和蛋白质水平显著高于健康者,已证实 RA 病人的滑膜组织中滑膜细胞,内皮细胞和巨噬细胞可局部表达 SAA。Connolly 等^[4]报道 SAA 可以诱导人血管内皮细胞、滑膜成纤维细胞及滑膜组织产生趋化因子如白细胞介素-8 (IL-8) 和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1),趋化因子是重要的炎症介质,在诱导中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞向滑膜组织迁移过程中起着关键作用。Hong 等^[5]研究结果表明, SAA 和

B 类清道夫受体 I 主要位于滑膜组织的衬里层、衬里下层细胞及血管内皮细胞,通过一系列体外实验发现 SAA 能够诱导内皮细胞 (ECs) 增殖、黏附、侵袭和形成的毛细血管样结构。此外, SAA 诱导 RA 病人的滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶,这些酶短期有助于组织修复,但如果长期上调,有助于关节破坏。Shen 等^[11]研究发现 RA 病人血浆 SAA 水平比对照组及其他疾病组如骨关节炎、系统性红斑狼疮显著增加,且 SAA 水平与 DAS28 评分以及其他血清学标志物如红细胞沉降率 (ESR)、CRP 有显著的相关性, SAA 作为一种血清学标志物比 CRP 和 ESR 更敏感地反映 RA 疾病的炎症程度及判断预后。

2.2 肥胖 脂肪细胞的内分泌功能在肥胖及相关并发症中起重要作用。在肥胖个体的肝脏脂肪细胞中观察到大量的 A-SAA mRNA 表达,这表明脂肪组织可以产生大量 SAA。Poitou 等^[12]研究发现 SAA 的产生与巨噬细胞浸润和脂肪细胞腺苷三磷酸 (ATP) 结合转运蛋白 A1 密切相关,巨噬细胞可以直接产生 SAA,也可刺激其他细胞以旁分泌的方式产生 SAA。Baranova 等^[2]发现 SAA 可以刺激局部脂肪组织产生更多的趋化因子和细胞因子,使肥胖个体的脂肪组织中维持炎症状态。Yang 等^[3]研究发现 A-SAA 在人类脂肪细胞中高度特异性表达,并且与体质指数 (BMI) 和脂肪细胞大小相关,体质指数减轻导致脂肪细胞和血清中 A-SAA 蛋白表达降低;此外,血清 A-SAA 浓度降低与胰岛素敏感性增加相关,可能是因为 SAA 刺激脂肪降解,导致血液循环中游离脂肪酸水平增加,伴随胰岛素抵抗 (IR) 增加,这表明血清 A-SAA 浓度可以间接反映胰岛素抵抗的水平。

2.3 2 型糖尿病 2 型糖尿病病人血浆中的 SAA 水平显著高于健康个体。Marzi 等^[13]通过 Meta 分析发现 SAA 血浆水平和 2 型糖尿病的发展之间存在显著的相关性,这种相关性与疾病发展的风险因素无关,如 BMI、吸烟和教育。巨噬细胞浸润相关的炎性活动在肥胖诱导的 IR 中起重要作用,淋巴细胞过度激活产生大量炎症细胞因子,并发挥细胞毒性作用,引起胰岛细胞死亡,导致胰岛素缺乏。Cai 等^[14]研究发现 SAA 可通过抑制 B 类清道夫受体 I 的对脂质的选择性摄取作用,影响高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇代谢,导致胆固醇的逆向转运。Hatanaka 等^[15]研究发现糖尿病病人的嗜中性粒细胞和单核细胞对 SAA 的反应性更强,用 SAA 刺激单核细胞时细胞因子产生增多,细胞迁移也增加,可能有助于疾病中炎症细胞的持续积累和活化,造

成血管内皮的损伤和功能紊乱,与病人的血管并发症密切相关;SAA 参与 2 型糖尿病的发病机制,可以将 SAA 作为反映 2 型糖尿病及其血管并发症进展的重要检测指标。

2.4 动脉粥样硬化(AS) 研究发现与对照组小鼠相比,注射有编码人 SAA1 的病毒载体的小鼠有利于 AS 的发展,这与单次或多次注射病毒载体无关^[16]。Wroblewski 等^[17]研究发现 SAA 能够取代载脂蛋白 A1 与 HDL 结合,导致 HDL 不能有效地将周围组织的胆固醇转运至肝脏代谢,导致脂质在内皮下沉积,促进 AS 的发展。Buck 等^[18]发现 A-SAA (10 ~ 100 mg/L)能够刺激平滑肌细胞的增殖和迁移,并直接或间接趋化嗜中性粒细胞和单核细胞,促进局部炎症产生诱导内皮功能障碍。Thompson 等^[16]表明 SAA 通过诱导转化生长因子- β (TGF- β)增加蛋白多糖的体外和体内合成,并增加蛋白聚糖的氨基聚糖链长度和低密度脂蛋白(LDL)对蛋白聚糖的结合亲和力,导致 AS 病变中 LDL 滞留增加。此外,急性期蛋白质一旦进入血管壁,A-SAA 通过诱导氧化低密度脂蛋白的内皮受体刺激泡沫细胞形成,并产生大量脂质过氧化物促进 AS 形成,SAA 能够抑制胆固醇的反向转运导致血浆胆固醇浓度升高进一步促进 AS 形成^[19]。SAA 作为 AS 的又一危险因素应该得到广泛的重视。

2.5 肺疾病 慢性阻塞性肺疾病病人中的血清 SAA 水平增加,并且促进 IL-6 产生,IL-6 刺激 T 辅助细胞-17(Th-17)细胞聚集和嗜中性粒细胞趋化因子的产生而促进局部炎症,SAA 的这种作用被认为是通过人甲酰肽受体 2 介导的^[20]。Ather 等^[21]发现 SAA 激活 NLRP3 炎症小体,可增强树突状细胞和巨噬细胞的 IL-1 β 分泌,从而增加局部炎症反应,促进小鼠过敏性哮喘。此外,SAA 与细胞外基质(ECM)组分相互作用,增强肥大细胞黏附到 ECM,从而进一步促进过敏反应。Biaoxue 等^[22]通过 Meta 分析发现 SAA 的高水平肯定与肺癌的发生和发展相关,SAA 可能是肺癌的潜在指标。通过诊断性实验研究发现 SAA 的增加具有更高的特异性,而敏感性很低,表明 SAA 可更好地区分肺癌与其他癌症,但不用于肺癌的筛查。然而,SAA 未增高并不意味着肺癌不存在。中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停征病人的血清 SAA 水平显著高于控制组(健康或患有轻度阻塞性睡眠呼吸暂停征者),表明 SAA 的升高可能导致这些病人并发心血管疾病的风险更高^[23]。既往 CRP 是判断炎

症的经典指标,但近年来研究表明 SAA 灵敏性和特异性强于 CRP,SAA 可以作为呼吸系统疾病的一个新的生物指标。

2.6 肿瘤 SAA 参与肿瘤过程,虽然尚不清楚 SAA 的血清水平升高是由癌症相关性炎症的作用,还是癌症的副肿瘤综合征的结果,但是 SAA 水平是许多癌症中非常敏感的血清标志物。反复性和持续性的慢性炎症是导致肿瘤发生发展的重要因素,能够通过引起 DNA 的损伤、诱导组织修复性增殖或免疫环境改变引起癌变。Landskron 等^[24]研究发现 SAA 刺激 ECM 黏附蛋白如层粘连蛋白和肝素/硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的产生,增强 ECM 转化,促进血管生成和细胞因子 TGF- β 、IL-10 的产生,进一步促进肿瘤细胞的转移和进展。血清 SAA 浓度低于 10 mg/L 的病人生存概率显著高于高水平病人,可见血清 SAA 浓度预示肿瘤形成的预后,SAA 的浓度和肿瘤的阶段密切相关^[25]。Lee 等^[26]研究发现 SAA 促进骨髓衍生抑制细胞(MDSC)的扩增,通过限制免疫抗肿瘤活性来促进肿瘤发展。Sung 等^[27]发现 SAA 诱导产生的基质金属蛋白酶也可能对肿瘤细胞侵袭有影响,这说明 SAA 可以作为一种监测癌症进程以及癌症种类的生物标志物。

2.7 其他慢性疾病 其他可能与 SAA 密切相关的疾病是克罗恩病和淀粉样变性。患有克罗恩病的病人具有比其他炎性肠病病人更高的血浆 SAA 水平,这说明 SAA 是诊断和监测克罗恩病的一种比 CRP 更敏感的急性期标志物^[28]。SAA 在淀粉样变性的发病机制中发挥明显作用,SAA 经蛋白水解切割后,其 N 末端部分是 AA 蛋白,通常为 76 个氨基酸。AA 蛋白产生的机制至今还不太清楚,但是慢性疾病中反复或持续增高的血清 SAA 浓度是促进淀粉样变性所必需的。AA 淀粉样变的特征在于 AA 蛋白折叠成极疏水的 β -折叠后聚集成寡聚体,这些寡聚体在肾、脾和肝等多个器官中形成不溶解的原纤维并在器官中的积累而削弱器官的正常功能。

3 总结

综上所述,随着对 SAA 的基因调控、蛋白结构及生物学功能研究的深入,SAA 在临床诊断感染性疾病、慢性疾病和指导临床治疗中都具有重要的作用。目前,用于检测 SAA 的方法主要包括放射性免疫测定法、酶联免疫吸附试验、免疫速率散射比浊法、微球捕获酶免疫法等。这些方法均具有较好的敏感性和特异性,可应用于自动化仪器,大大提高了 SAA 在临床疾病诊断及判断预后中的应用价值。

但是 SAA 的生物学功能尚未完全明确,在相关疾病中的作用机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] WOO P, SIPE J, DINARELLO CA, et al. Structure of a human serum amyloid A gene and modulation of its expression in transfected L cells[J]. J Biol Chem, 1987, 262(32): 15790-15795.
- [2] BARANOVA IN, SOUZA ACP, BOCHAROV AV, et al. Human SR-BII mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling in vitro and *in vivo*[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175824. DOI:10.1371/journal.pone.0175824.
- [3] YANG RZ, LEE MJ, HU H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications[J]. PLoS Med, 2006, 3(6): e287. DOI:10.1371/journal.pmed.0030287.
- [4] CONNOLLY M, ROONEY PR, MCGARRY T, et al. Acute serum amyloid A is an endogenous TLR2 ligand that mediates inflammatory and angiogenic mechanisms[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7): 1392-1398.
- [5] HONG C, SHEN C, DING H, et al. An involvement of SR-BI mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2015, 66(2): 340-345.
- [6] YE RD, SUN L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 923-929.
- [7] CAI Z, CAI L, JIANG J, et al. Human serum amyloid A protein inhibits hepatitis C virus entry into cells[J]. J Virol, 2007, 81(11): 6128-6133.
- [8] CONNOLLY M, MULLAN RH, MCCORMICK J, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy[J]. Arthritis & Rheumatism, 2012, 64(4): 1035-1045.
- [9] TSUN JG, SHIU SW, WONG Y, et al. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 405-410.
- [10] KISILEVSKY R, MANLEY PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles[J]. Amyloid, 2012, 19(1): 5-14.
- [11] SHEN C, SUN XG, LIU N, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 1528-1534.
- [12] POITOU C, DIVOUX A, FATHY A, et al. Role of serum amyloid A in adipocyte-macrophage cross talk and adipocyte cholesterol efflux[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1810-1817.
- [13] MARZI C, HUTH C, HERDER C, et al. Acute-phase serum amyloid A protein and its implication in the development of type 2 diabetes in the KORA S4/F4 study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1321-1326.
- [14] CAI L, DE BEER MC, DE BEER FC, et al. Serum amyloid A is a ligand for scavenger receptor class B type I and inhibits high density lipoprotein binding and selective lipid uptake[J]. J Biol Chem, 2005, 280(4): 2954-2961.
- [15] HATANAKA E, MONTEAGUDO PT, MARROCOS MS, et al. Interaction between serum amyloid A and leukocytes — a possible role in the progression of vascular complications in diabetes[J]. Immunol Lett, 2007, 108(2): 160-166.
- [16] THOMPSON JC, JAYNE C, THOMPSON J, et al. A brief elevation of serum amyloid A is sufficient to increase atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2015, 56(2): 286-293.
- [17] WROBLEWSKI JM, JAHANGIRI A, JI A, et al. Nascent HDL formation by hepatocytes is reduced by the concerted action of serum amyloid A and endothelial lipase[J]. J Lipid Res, 2011, 52(12): 2255-2261.
- [18] DE BUCK M, BERGHMANS N, PÖRTNER N, et al. Serum amyloid A1 α induces paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and directly synergizes with this chemokine via CXCR2 and formyl peptide receptor 2 to recruit neutrophils[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 1049-1060.
- [19] LEE HY, KIM SD, BAEK SH, et al. Role of formyl peptide receptor 2 on the serum amyloid A-induced macrophage foam cell formation[J]. Biochem and Biophys Res Commun, 2013, 433(2): 255-259.
- [20] ANTHONY D, SEOW HJ, UDDIN M, et al. Serum amyloid A promotes lung neutrophilia by increasing IL-17A levels in the mucosa and $\gamma\delta$ T cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(2): 179-186.
- [21] ATHER JL, CKLESS K, MARTIN R, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome and promotes Th17 allergic asthma in mice[J]. J Immunol, 2011, 187(1): 64-73.
- [22] BIAOXUE R, HUA L, WENLONG G, et al. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 836.
- [23] CHEN SS, CHEN FP, CHEN XJ. Clinical implications of serum amyloid A level in patients with obstructive sleep apnea[J]. Journal of Southern Medical University, 2009, 29(8): 1599-1601.
- [24] LANDSKRON G, DE LAFUENTE M, THUWAJIT P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 149185.
- [25] HANSEN MT, FORST B, CREMERS N, et al. A link between inflammation and metastasis: serum amyloid A1 and A3 induce metastasis, and are targets of metastasis-inducing S100A4[J]. Oncogene, 2015, 34(4): 424-435.
- [26] LEE JM, KIM EK, SEO H, et al. Serum amyloid A3 exacerbates cancer by enhancing the suppressive capacity of myeloid-derived suppressor cells via TLR2-dependent STAT3 activation[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(6): 1672-1684.
- [27] SUNG HJ, AHN JM, YOON YH, et al. Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer[J]. J Proteome Res, 2011, 10(3): 1383-1395.
- [28] YARUR AJ, QUINTERO MA, JAIN A, et al. Serum amyloid A as a surrogate marker for mucosal and histologic inflammation in patients with Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1): 158-164.

(收稿日期:2017-04-16,修回日期:2017-06-07)