

血清淀粉样蛋白 A 与血管新生最新研究进展

宋事斌, 曾而明 (南昌大学第一附属医院, 南昌 330006)

摘要: 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种急性时相反应蛋白。近年来, 随着对 SAA 的蛋白结构、生物学功能等深入研究, 发现 SAA 可通过多种途径刺激内皮细胞增殖、迁移和血管新生。该文拟就 SAA 在血管新生中的相关作用机制进行综述。

关键词: 血清淀粉样蛋白 A; 血管新生; 血管内皮生长因子

中图分类号: R446.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 02-157-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.043

Recent Advances in Serum Amyloid A and Angiogenesis

SONG Shi-hong¹, ZENG Er-ming² (the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Serum amyloid A (SAA) is an acute phase response protein. In recent years, with the in-depth study of the protein structure and biological function of SAA. It has been found that SAA can stimulate endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis through various pathways. This article intends to review the related mechanisms of SAA in angiogenesis.

Keywords: serum amyloid A; angiogenesis; vascular endothelial growth factor

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种主要由肝脏产生的急性时相反应蛋白, 在炎症、免疫应答、脂质代谢等方面发挥着作用。随着对 SAA 的蛋白结构、生物学功能等深入研究, 越来越多的研究显示 SAA 可通过多种途径刺激内皮细胞增殖、迁移和血管新生^[1]。这可能为血管新生相关疾病的治疗提供新的靶点。本文拟就 SAA 在血管新生中的相关作用机制进行综述。

1 SAA 的生物学特征

1.1 SAA 的家族 人类 SAA 主要包含 4 个基因, 即 SAA1, SAA2, SAA3 和 SAA4。在这些基因中, SAA1 和 SAA2 基因编码急性期 SAA (acute SAA, A-SAA) 蛋白, SAA4 基因编码组成型 SAA (constitutive SAA, C-SAA) 蛋白, 而 SAA3 是个假基因, 并不编码蛋白质^[2]。

1.2 SAA 表达与生物合成 SAA 主要由肝脏产生, 当机体受到炎症、感染等刺激时, 会产生一系列细胞因子如 IL-1 β , IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 这些细胞因子可诱导 SAA 的合成, 并且可以和糖皮质激素协同作用从而显著增强 SAA 的产生^[3]。

1.3 SAA 生物学功能 SAA 的功能尚未完全清楚, 目前已知的 SAA 生物学功能主要有以下几个方面: ① SAA 参与脂质代谢和转运^[4]。当机体处于急性炎症时, 血清 SAA 水平急剧升高, A-SAA 取代载脂蛋白 A1 (ApoA-1) 与 HDL 大量结合, 改变了

HDL 的代谢和胆固醇运输, 使得 HDL 抗动脉硬化的作用变成了致动脉硬化; ② SAA 对炎症细胞具有趋化作用^[5], 可促进 IL-1 和 TNF 等炎症因子的释放; ③ SAA 可诱导细胞分泌细胞外基质降解酶^[6], 如基质金属蛋白酶 2 或 3 (MMP2/3); ④ SAA 可刺激内皮细胞增殖、黏附、侵袭和形成新的毛细血管样结构, 促进体内血管新生^[7]。尽管如此, SAA 的更多生物学功能还有待进一步研究发现。

1.4 SAA 受体 目前已证实 SAA 存在多种受体, 如甲酰化肽样受体 (N-formyl peptide receptor-like-1, F-PLR-1)、Toll 样受体 4 (Toll receptor like 4, TLR4)、B 类 1 型清道夫受体 (scavenger receptor class B member 1, SR-B1)、晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 等。SAA 与其受体结合后, 激活其相应的下游信号通路, 促进多种炎症因子分泌, 发挥促炎作用^[8]。

2 SAA 与血管新生最新研究

2.1 血管新生 血管新生是指在原有的毛细血管或者微静脉基础上, 通过内皮细胞的增殖、迁移和分化, 以芽生或非芽生的形式形成新的毛细血管, 是血管从少到多的过程, 所以它和许多疾病的病理生理关系密切^[9]。血管新生的作用具有两面性, 一方面血管新生可治疗缺血性心脏病、缺血性脑卒中等; 另一方面, 血管新生也可以促进肿瘤的发生发展, 加速动脉粥样硬化斑块不稳定性的进程, 进而导致破裂出血等。因此, 探究血管新生的病理生理机制,

基金项目: 江西省自然科学基金 (20192BAB205046), 江西省自然科学基金 (20192BAB205067)。

作者简介: 宋事斌 (1990-), 男, 硕士在读, 专业: 神经外科, E-mail: 631981109@qq.com。

通讯作者: 曾而明 (1973-), 男, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: ermingzeng@aliyun.com。

可为血管新生相关疾病的治疗提供新的靶点。

2.2 血管新生的调控分子 正常情况下,血管新生的诱导与抑制处于平衡的状态,一旦平衡被打破,就会刺激血管新生或者抑制血管新生。在整个血管新生过程中,血管既受到血管新生诱导因子的调控,也受到血管新生抑制因子的调控,这两类因子形成的动态平衡使血管处于正常的生长状态^[10]。

血管新生诱导因子可以促进血管新生,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前所有促血管生成因子中研究最多且最清楚的一个。VEGF家族蛋白包括VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C和VEGF-D等。其中VEGF-A是最主要,也是作用最强的因子,它具有很强的血管通透性,现如今提到VEGF时泛指VEGF-A。VEGF的生物活性是通过与其受体结合发挥的,目前发现的VEGF受体主要有3种:VEGFR-1, VEGFR-2和VEGFR-3,其中VEGFR-2是VEGF的主要功能受体。VEGFR-2与VEGF结合后,介导VEGF促进血管内皮细胞增殖、改善内皮细胞的抗凋亡作用、促进内皮细胞迁移、提高血管通透性和促进血管新生^[11]。

血管新生抑制因子主要包括凝血酶敏感蛋白、内皮抑素和血管抑素、金属蛋白酶组织抑制因子、血小板第四因子、血管抑制蛋白等。通过抑制生长因子功能、抑制基质金属蛋白酶活性、抑制VEGF与内皮细胞上受体的结合、负向调节VEGF的作用等多种机制发挥抗血管新生的活性^[12]。

VEGF促进内皮细胞增殖、血管新生和修复的这一特性具有非常重要的临床意义。在生理情况下VEGF可有效地维持血管数量、结构和功能的稳定;在病理状态下,当组织器官受到损伤,血管破坏或功能障碍时,VEGF的表达增加,刺激血管新生,从而恢复组织器官血液供应。而当各种损伤因素持续存在时,则会抑制VEGF的表达和分泌,从而导致血管新生减少,进一步导致了组织器官的血液供应减少,出现功能异常。所以,VEGF表达的增加与减少与血管相关性疾病有着密切的联系,同时也为某些血管相关性疾病提供分子治疗的基础。

2.3 SAA在血管新生中的作用 CAI等^[13]研究发现,SAA能够促进颈动脉内皮细胞(human carotid artery endothelial cells, HCtAE)中VEGF的表达,促进HCtAE细胞的迁移、增殖和血管新生,并且BIBF1120(一种多血管激酶受体抑制剂)可通过影响与促进血管生成有关的TNF- α 基因调控来调节VEGF mRNA和蛋白产生。LÜ等^[1]研究发现,SAA以时间和剂量依赖性的方式诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中VEGFR 2的表达增多,在小

管形成实验中发现SAA可促进HUVECs小管形成,上述SAA的活性是由FPRL 1/MAPK信号通路介导的,即SAA可通过FPRL 1/MAPK信号通路诱导血管内皮细胞VEGFR 2的表达增多,促进内皮细胞血管新生。这说明SAA可促进血管内皮细胞中VEGF的表达,促进血管新生。

在很多疾病中,血管新生与炎症反应互相促进,共同促进疾病的病理发展。例如在对恶性肿瘤的研究中发现,SAA和某些肿瘤的转移有关。LANDSKRON等^[14]研究发现,SAA刺激细胞外基质(ECM)黏附蛋白如层黏连蛋白和肝素/硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的产生,增强ECM转化,促进血管新生和细胞因子TGF- β , IL-10的产生。RAY等^[15]研究发现,一种名为SAA激活因子(SAF-1)的炎症反应转录水平升高与乳腺癌的发病机制可能有关,SAF-1可促进乳腺癌细胞中VEGF的表达,促进血管新生。这说明SAA促进肿瘤血管新生,进一步促进肿瘤细胞的转移和进展。

近年来,研究发现类风湿性关节炎(RA)病人的滑膜组织及血浆中的A-SAA mRNA和蛋白质水平明显高于健康者,且已证实RA病人滑膜组织中的滑膜细胞、内皮细胞均可局部表达SAA^[7]。同时关于SAA在RA血管新生方面的研究也日益增多。LEE等^[16]研究发现,SAA与其受体FPRL 1结合后,能够激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶B(Akt),促进类风湿滑膜细胞增殖、迁移和芽生。同时,SAA对滑膜细胞凋亡也有保护作用,而这一保护作用 and 增殖活性是通过刺激成纤维样滑膜(FLS)细胞内Ca²⁺, ERK和Akt活性来实现的。进一步研究发现,SAA可通过诱导内皮细胞增殖、迁移、小管形成和发芽活性来促进血管新生。MULLAN等^[17]研究发现,SAA与其受体SR-B1结合后可显著增强血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)在RA患者成纤维细胞和内皮细胞上的表达。MULLAN等^[18]在体外成功构建血管模型,并证实SAA可诱导内皮细胞迁移和血管新生,同时研究发现SAA可上调黏附分子VCAM-1和ICAM-1以及基质金属蛋白酶1(MMP-1)的表达,而这一机制是由NF- κ B介导的。P38MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)信号通路是MAPK家族重要成员之一,HONG等^[7]研究发现,在所有RA组织标本中均可检测到SAA和SR-B1,进一步体外血管形成实验发现SAA可以通过与其受体SR-B1结合激活p38-MAPK信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移和血管新生。CONNOLLY等^[5]分析研究了SAA诱导

TLR2介导的NF- κ B的能力,结果显示SAA诱导细胞增殖和血管新生的作用也有可能是通过TLR2介导的。CONNOLLY等^[19]首次采用人关节炎外植体培养模型及重症联合免疫缺陷(severe combined immune deficiency, SCID)小鼠嵌合体模型证实SAA在体内可以直接诱导单核细胞的迁移、黏附以及滑膜细胞增殖和血管新生。这表明SAA促血管新生的活性可能与其趋化因子的性质有关。还有文献报道^[20]SAA可以通过 α V β 3, β 1整合素途径重构细胞骨架及p-GTP酶的形式促进RA滑膜纤维母细胞的侵袭、迁移以及内皮细胞的小管形成,证实了整合素信号途径在RA血管新生中的作用。总之,SAA可通过多种途径刺激内皮细胞增殖、迁移和血管新生。

最新研究发现^[21],SAA是巨细胞性动脉炎疾病活动性的标志物。O'NEILL等^[22]研究发现,巨细胞动脉炎患者的局部炎症部位及血清中均可检测到SAA含量增加,且SAA可通过诱导血管生成因子如MMP-9,VEGF和Ang2的表达增多发挥促血管新生的作用。由此可见,SAA很可能促进了巨细胞动脉炎的病理性血管新生。

综上所述,SAA蛋白参与机体急性炎症、慢性炎症及肿瘤的发生和发展。SAA可通过诱导趋化因子、与其受体结合,激活下游信号通路等途径刺激血管新生。笔者认为,SAA为血管新生相关疾病分子标志物的诊断提供了新的思路,同时SAA也很可能是抑制血管新生治疗中的关键靶点。

参考文献:

- [1] LÜ Mei, XIA Yanfei, LI Bo, et al. Serum amyloid A stimulates vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and angiogenesis[J]. Journal of Physiology and Biochemistry, 2016, 72(1): 71-81.
- [2] SUN Lei, YE R D. Serum amyloid A1: Structure, function and gene polymorphism[J]. Gene, 2016, 583(1): 48-57.
- [3] BARANOVA I N, SOUZA A C, BOCHAROV A V, 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.
- [4] LEE H Y, KIM S D, BAEK S H, et al. Role of formyl peptide receptor 2 on the serum amyloid A-induced macrophage foam cell formation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 433(2): 255-259.
- [5] CONNOLLY M, ROONEY P R, MCGARRY T, et al. Acute serum amyloid A is an endogenous TLR2 ligand that mediates inflammatory and angiogenic mechanisms[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(7): 1392-1398.
- [6] DE BUCK M, GOUWY M, STRUYF S, et al. The ectoenzyme-side of matrix metalloproteinases (MMPs) makes inflammation by serum amyloid A (SAA) and chemokines go round[J]. Immunology Letters, 2019, 205: 1-8.
- [7] HONG Chengcheng, SHEN Chen, DING Hongmei, et al. An involvement of SR-B1 mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Molecular Immunology, 2015, 66(2): 340-345.
- [8] 周晓红, 刘君. 炎性介质血清淀粉样蛋白A的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2015, 36(5): 598-600.
ZHOU Xiaohong, LIU Jun. Research progress on serum amyloid A in inflammatory mediators [J]. Journal of Taishan Medical College, 2015, 36(5): 598-600.
- [9] CARMELIET P. Angiogenesis in health and disease[J]. Nature Medicine, 2003, 9(6): 653-660.
- [10] HANAHAN D, FOLKMAN J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic Switch during tumorigenesis[J]. Cell, 1996, 86(3): 353-364.
- [11] 李骏, 刘旭东. 浅谈 VEGF 的相关研究进展 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(9): 201-203.
LI Jun, LIU Xudong. The research progress of VEGF [J]. China Continuing Medical Education, 2016, 8(9): 201-203.
- [12] 张璐, 付毅, 孔炜. 血管新生抑制因子研究进展 [J]. 转化医学研究(电子版), 2013, 3(3): 12-27.
ZHANG Lu, FU Yi, KONG Wei. Progress of angiogenesis inhibitors [J]. Translational Medicine Research (Electronic Edition), 2013, 3(3): 12-27.
- [13] CAI Xiaoping, FREEDMAN S B, WITTING P K. Serum amyloid A stimulates cultured endothelial cells to migrate and proliferate: inhibition by the multikinase inhibitor BIBF1120[J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 2013, 40(9): 662-670.
- [14] LANDSKRON G, DE LA FUENTE M, THUWAJIT P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. Journal of Immunology Research, 2014, 2014(2): 149185.
- [15] RAY A, RAY B K. Suppression of vascular endothelial growth factor expression in breast cancer cells by microRNA-125b-mediated attenuation of serum amyloid A activating factor-1 level[J]. Oncoscience, 2019, 6(5/6): 337-348.
- [16] LEE M S, YOO S A, CHO C S, et al. Serum amyloid A binding to formyl peptide receptor-like 1 induces synovial hyperplasia and angiogenesis[J]. Journal of Immunology, 2006, 177(8): 5585-5594.
- [17] MULLAN R H, MCCORMICK J, CONNOLLY M, et al. A role for the high-density lipoprotein receptor SR-B1 in synovial inflammation via serum Amyloid-A[J]. American Journal of Pathology, 2010, 176(4): 1999-2008.
- [18] MULLAN R H, BRESNIHAN B, GOLDEN-MASON L, et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix deg-

- radation in rheumatoid arthritis through an NF-kappa B-dependent signal transduction pathway[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2006, 54(1): 105-114.
- [19] CONNOLLY M, MARRELLI A, BLADES M, et al. Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells in vitro and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 184(11): 6427-6437.
- [20] CONNOLLY M, VEALE D J, FEARON U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70(7): 1296-1303.
- [21] DARTEVEL A, TOUSSAINT B, TROCME C, et al. Serum amyloid A as a marker of disease activity in Giant cell arteritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2020, 19(1): 102428.
- [22] O' NEILL L, ROONEY P, MOLLOY D, et al. Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by Acute-Phase serum amyloid A[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(9): 2447-2456.
- 收稿日期: 2019-12-13
修回日期: 2020-01-10
-
- (上接 134 页)
- WU Di, HU Yufang, LIU Qiong, et al. Detection of virus from throat swabs of patients with respiratory tract infection[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2015, 14(3): 166-169.
- [4] 单玮, 严永东, 陈立凌, 等. 苏州市急性呼吸道感染住院儿童的病毒病原学研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(4): 335-339.
- SHAN Wei, YAN Yongdong, CHEN Liling, et al. Study on viral etiology of hospitalized children with acute respiratory infection in Suzhou[J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*, 2018, 22(4): 335-339.
- [5] 李洪军, 崔燕, 杨艳娜, 等. 2011-2018年北京市通州区儿童急性呼吸道感染九种病毒性病原体监测研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(8): 713-718.
- LI Hongjun, CUI Yan, YANG Yanna, et al. Surveillance of nine viral pathogens of acute respiratory tract infection in children in Tongzhou District, Beijing, 2011-2018[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2019, 18(8): 713-718.
- [6] 朱婵虹, 刘先鸿, 刘洁, 等. 福建宁德地区2408例儿童呼吸道感染病原体检测分析[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(4): 731-733.
- ZHU Chanhong, LIU Xianhong, LIU Jie, et al. Analysis of pathogens of 2408 children with respiratory tract infection in Fujian Ningde District[J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2019, 37(4): 731-733.
- [7] 孔京慧, 李嫻. 呼吸道九联检在483例儿童呼吸道感染疾病诊断中的应用[J]. *河南预防医学杂志*, 2018, 29(12): 901-903.
- KONG Jinghui, LI Xian. Application of respiratory nine joint detection in diagnosis of 483 children with respiratory infection diseases[J]. *Henan Journal of Preventive Medicine*, 2018, 29(12): 901-903.
- [8] 李冬秀, 杨海霞, 袁春雷, 等. 广东中山地区55240例儿童7项呼吸道病毒抗原检测的结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13): 1597-1601.
- LI Dongxiu, YANG Haixia, YUAN Chunlei, et al. Analysis of the results of 55240 children for detection of seven respiratory viruses in Guangdong Zhongshan district[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2018, 39(13): 1597-1601.
- [9] 解娟, 张梦瑶, 李小侠, 等. 九项呼吸道病原体IgM抗体联合检测对儿童呼吸道感染的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(4): 110-112, 116.
- XIE Juan, ZHANG Mengyao, LI Xiaoxia, et al. Clinical significance of detecting immunoglobulin-M of nine pathogens in serum of children with respiratory tract infection[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(4): 110-112, 116.
- [10] 吴意, 金嫻, 樊春卉, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染血清特异性抗体IgM, IgG和IgA表达的相关性[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(2): 82-85.
- WU Yi, JIN Xian, FAN Chunhui, et al. Correlation research of serum specific antibody expression of IgM, IgG and IgA in children with respiratory syncytial virus infection[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(2): 82-85.
- [11] 李权恒, 高文杰, 李金英, 等. 5150例急性下呼吸道感染儿童呼吸道病毒检测结果分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(1): 51-54.
- LI Quanheng, GAO Wenjie, LI Jinying, et al. Detection of respiratory viruses in children with acute lower respiratory tract infection: an analysis of 5150 children[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2016, 18(1): 51-54.
- [12] 张海邻, 陈小芳, 吕芳芳, 等. 多重PCR技术检测儿童下呼吸道感染病毒和不典型病原体的价值[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(11): 791-795, 800.
- ZHANG Hailin, CHEN Xiaofang, LYU Fangfang, et al. Detection of viral and atypical pathogens in children with lower respiratory tract infection by multiple PCR technique[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2017, 47(11): 791-795, 800.
- [13] 邓益斌, 王惠敏, 肖玉荣, 等. 儿科住院患儿常见的呼吸道感染非细菌病原体检测结果分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3429-3431.
- DENG Yibin, WANG Huimin, XIAO Yurong, et al. Analysis of non-bacterial pathogens of common respiratory infections in pediatric hospitalized children[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(24): 3429-3431.
- 收稿日期: 2019-11-11
修回日期: 2019-12-16