

血清淀粉样蛋白 A 促进动脉粥样硬化形成机制研究进展

夏可心, 刘海霞

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 血清淀粉样蛋白 A; 动脉粥样硬化; 炎症; 高密度脂蛋白功能; 血管壁功能

[摘要] 血清淀粉样蛋白 A 作为急性反应时相蛋白在动脉粥样硬化的形成过程中有明显的促进作用。血清淀粉样蛋白 A 通过刺激炎症因子的释放导致炎症的产生, 与脂蛋白结合改变高密度脂蛋白的生理功能, 引发血管内皮和平滑肌功能障碍, 还会引起血栓形成, 这些都促进动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Research progress on the mechanism of serum amyloid A promoting atherosclerosis

XIA Kexin, LIU Haixia

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] serum amyloid A; atherosclerosis; inflammation; high density lipoprotein function; vascular wall function

[ABSTRACT] Serum amyloid A has a significant effect on the formation of atherosclerosis as an acute reaction, leading to inflammation by stimulating the release of inflammation factors. It is vital for atherosclerosis that serum amyloid A combined with lipoprotein changes the physiological function of high density lipoprotein. Serum amyloid A can affect the function of vascular endothelium and smooth muscle, and also cause thrombosis, which all promote the development of atherosclerosis.

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是由肝脏产生的急性期蛋白。作为炎性标志物, SAA 水平升高比 C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 更早, 灵敏度更高。部分情况下 CRP 数值在低于 8 mg/L 时不能被检测出, 而 SAA 在急性感染中, 12 h 内可达到峰值, 能够敏感地识别微弱炎症的刺激。在慢性炎症条件下, SAA 也会持续升高。各种细胞, 包括肝细胞、巨噬细胞、结肠上皮细胞、脂肪细胞等在感染和炎症因子如内毒素 (lipopolysaccharide, LPS)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的刺激下都可产生 SAA。其中, 脂肪组织是 SAA 表达的主要部位。人类的 SAA 基因位于 11p 上, 有 4 个 SAA 基因 (SAA1、SAA2、SAA3 和 SAA4), SAA1 和 SAA2 在急性期编码急性反应时相 SAA 蛋白。SAA3 在人类中作为假基因存在, 但在小鼠中可以编码功能产物, SAA4 则是一种组成性表达的 SAA 蛋白, 因此

SAA1 与 SAA2 统称为急性时相 SAA (acute-phase serum amyloid A, A-SAA)。近年来的研究发现, SAA 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 有着密切的联系, SAA 水平与 As 病变程度呈高度相关性。

1 SAA 通过炎症促进 As 的发生发展

SAA 不被认为是一种细胞因子, 但可以作为血清炎性标志物用来预测心血管疾病的发生^[1]。胆固醇形成胆固醇结晶后被巨噬细胞摄取, 激活 Nod 样受体蛋白 3 (NOD-like receptors 3, NLRP3) 炎症小体将信号传递给 Caspase-1 进而促进 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 释放, 刺激肝脏产生 CRP 和 SAA, 诱发炎症反应。类似于正反馈的是 SAA 也具有促炎特性, 可刺激白细胞分泌多种促炎因子, 包括 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 。炎症因子会诱导产生组织特异性或全身性的趋化因子和基质金属蛋白酶 (matrix metallopro-

[收稿日期] 2020-11-26

[修回日期] 2021-04-02

[基金项目] 教育部“春晖计划”合作科研项目 (HLJ2019026)

[作者简介] 夏可心, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail 为 1085564496@qq.com。通信作者刘海霞, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 ejtougao@126.com。

teinase, MMP), 诱发炎症反应。SAA 也能直接诱导产生趋化因子, 并且刺激多种细胞分泌 MMP, 激活炎症反应。因此, 这些介质可能会起到协同, 增强炎症反应的作用^[2]。另外 SAA 可通过 NF- κ B 通路诱导炎症的产生。NF- κ B 是各种炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子的关键表达调节因子。内皮细胞内的 SAA 诱导 NF- κ B 参与单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞等表达组织因子或炎症因子, 激活炎症反应进而促进 As 的发生^[3]。有研究表明, 观察具有表达人 SAA1 的转基因小鼠, 大量表达 SAA 的同时也选择性表达巨噬细胞, 出现自发性的炎症反应, 表现为腹膜炎和急性肺损伤。相反, 在观察注射 LPS 或盲肠结扎损伤的正常小鼠时, 同样也发现有 SAA 的大量表达, 但炎症因子的表达相比之下减少, 并且没有出现自发炎症。这是因为 LPS 与 SAA 结合形成复合物, 促进巨噬细胞摄取, 清除其本身, SAA 在此时表现为保护性蛋白^[4]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 是血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和血管内皮细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的关键酶, As 斑块中 NOX 的激活能够介导 ROS 的产生。SAA 也可以通过激活 NOX4/ROS 通路促进炎症因子释放, 从而促进 As 的发展^[5]。之前有研究已经证明血管紧张素 II 无法诱导缺乏 SAA 的小鼠产生主动脉瘤。最近的研究发现, 通过给缺乏 SAA 表达的小鼠体内慢性输注血管紧张素 II, 发现腹主动脉瘤模型的小鼠产生 IL-1 β 减少, 证明了 SAA 是血管紧张素转换酶诱导 IL-1 β 产生炎症所必需的物质。而使用卡那单抗 (canakinumab) 即 IL-1 β 抑制剂, 可以显著降低 IL-1 β 水平, 减缓 As 的发展^[6]。目前大部分实验研究所用的体外重组 SAA 与天然 SAA 相比, 有两个氨基酸的替换, 因此有不同的生物学特性, 故现有的研究不能完全说明 SAA 在体内的生理及病理生理学作用。

2 SAA 导致血管内皮功能障碍, 加剧斑块形成

在 As 斑块破裂部位发现 SAA, 提示 SAA 可能会影响血管内皮功能。一项研究表明, SAA 以 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 依赖的方式诱导内皮细胞表达促炎介质如单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、组织因子、MMP-9 以及血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhe-

sion molecule-1, VCAM-1) 等, 也可以诱导外周单核细胞和巨噬细胞表达炎症因子和组织因子, 这些效应导致内皮功能障碍, 促进炎症反应发生及血栓形成^[7]。SAA 通过刺激血管内皮生长因子受体 2 的表达, 经过 FPRL1/MAPK 信号通路, 促进内皮细胞形成管状结构, 从而促进血管生成, 导致内皮功能障碍。SAA 可诱导 VSMC 表型转换, 通过 p38 MAPK 信号通路增强 VSMC 的增殖能力。有研究证明 SAA 通过诱导转化生长因子 β 增加 VSMC 蛋白多糖的合成, 增强与 LDL 结合的亲和力, 更多的 LDL 在血管壁滞留, 进而加剧了 As 斑块的形成^[8]。

3 SAA 与脂蛋白结合失去促炎作用

循环中的 SAA 与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合。SAA 在无脂时发挥促炎作用, 与 HDL 结合后则不发挥促炎作用。SAA 可与 HDL 结合, 使 SAA 不被蛋白酶水解^[9]。且 HDL 与 SAA 结合形成复合物, 通过降低 ROS 的产生, 减少 VCAM-1 对血管内皮细胞的免疫反应、减轻血管氧化损伤等作用来对抗 SAA 引起的促炎反应。最新研究表明 HDL 对 SAA 引起的肾损伤也起到保护作用^[10]。另一方面, 在炎症条件下, 高浓度的 SAA 取代了 HDL 的主要载脂蛋白 A I (ApoA I)。该 ApoA I 置换会改变 HDL 功能, 使其失去转运胆固醇和抗炎的作用, 并显著促进 As 的形成。现有的数据表明, 由于 HDL 的轻度氧化, 可导致 SAA 从颗粒中释放出来并重新分泌, 也可能由肝细胞表面的蛋白酶选择性地使 SAA 从 HDL 中解离^[11]。SAA 可能在肝细胞外的组织环境中以无脂的形式产生和分泌, 以发挥局部的促炎作用^[12]。此外, SAA 可以通过胆固醇酯转移蛋白在 HDL 和极低密度脂蛋白/低密度脂蛋白 (VLDL/LDL) 中的载脂蛋白 B 之间交换, 例如糖尿病患者餐后的 SAA 由 HDL 转移到 VLDL 上。含载脂蛋白 B 的 SAA 与蛋白多糖结合能力增强, 导致血管壁胆固醇滞留增加, 加剧 As 的产生^[13]。

4 SAA 使 HDL 功能发生障碍, 增加胆固醇堆积

正常的 HDL 在胆固醇逆向转运中起重要作用, 也会减少脂质、ROS 的产生, 通过 TLR4、NOX2 的移位发挥抗炎作用^[14]。在急性反应时相, 血浆中的 SAA 会通过 ATP 结合盒转运体 1 介导脂化, 代替

HDL 中的 ApoA I, 成为富含 SAA 的高密度脂蛋白 (SAA-HDL), 也由保护性的 HDL 转变为功能失调的 HDL, 无法有效转运胆固醇。大量葡萄糖和胆固醇的堆积会导致肥胖, 这使得脂肪细胞和脂肪组织内的巨噬细胞分泌大量的促炎分子, 如 SAA, 导致慢性低度炎症反应或胰岛素抵抗等。另一方面, 脂肪细胞产生的蛋白多糖可以将 SAA-HDL 包裹在脂肪细胞表面, 阻止其进入脂肪细胞质膜, 并抑制其功能, 由此 HDL 对脂肪细胞失去了抗炎作用。巨噬细胞分泌双聚糖与此过程类似。有研究表明, 沉默的脂肪细胞/巨噬细胞的蛋白多糖/双聚糖可以消除 SAA-HDL 在细胞表面的共定位, 恢复 HDL 的抗炎作用^[15]。B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 作为 HDL 的受体, 在调节 HDL 的代谢方面表现出重要的作用。SR-BI 一方面促进外周组织和巨噬细胞将胆固醇转运给 HDL, 另一方面介导肝脏和类固醇生成器官选择性吸收 HDL 中的胆固醇。有研究表明, 在 SR-BI^{-/-} 小鼠中发现 ApoA I 生成减少, SAA 的水平明显增加, 外周组织及血浆中的有功能障碍的 HDL 大量增加^[16]。LDL 氧化后滞留在血管壁中由巨噬细胞摄取形成泡沫细胞, 而 HDL 可以通过氧磷脂酶 1 和 ApoA I 抑制 LDL 氧化。SAA 主要取代 HDL 的氧磷脂酶 1 和其他脂肪酶以及部分 ApoA I, 改变 HDL 的抗氧化特性, 加剧泡沫细胞的形成^[17]。SAA-HDL 在氧化氯的作用下, 形成了 SAA-ApoA I 异质二聚体, 与 SAA-HDL 相比, 更显著地影响 HDL 的代谢。然而, 在铜离子氧化的研究中观察到, SAA 在游离状态下能够隔离脂质氢过氧化物并延缓 HDL 及 LDL 中的脂蛋白氧化, 这种氧化速率比 ApoA I 对脂蛋白的氧化速率要低^[18-19]。

5 SAA 促进血栓形成增加 As 急性期风险

SAA 作为促进炎症和凝血活性的生物标志物, 与血液凝固和静脉血栓形成相关。SAA 的升高增加了 As 急性期的风险。在炎症激活后, SAA 可诱导单核细胞和内皮细胞分泌组织因子, 并通过诱导红细胞凝集、血小板活化和聚集, 在凝血中发挥直接作用, 启动凝血系统, 导致血栓形成^[20]。有研究表明, 急性期静脉血栓栓塞的患者, 血浆中 SAA 的水平较高。在纯化的凝血酶原酶检测中, 重组 SAA 作为促凝剂, 促进凝血酶的生成^[21]。因此, SAA 可作为反映凝血活性的生物标志物^[22]。

6 肥胖增加 SAA 的表达成为 As 的危险因素

肥胖促使脂肪细胞和脂肪组织内的巨噬细胞分泌大量的促炎分子, 如 SAA, 导致慢性炎症或产生胰岛素抵抗等。受刺激后巨噬细胞可以直接产生 SAA, 也可以通过刺激其他细胞旁分泌 SAA。SAA 可以直接刺激动脉内皮细胞和单核细胞产生炎症细胞因子, 也可以通过脂肪组织间质血管细胞产生炎症细胞因子, 诱导机体脂肪组织炎症反应^[23]。血清 SAA 水平与胰岛素抵抗相关, SAA 刺激脂肪降解, 升高循环中游离脂肪酸水平, 这表明血清 SAA 含量间接反映胰岛素抵抗的水平^[24]。罗格列酮可显著降低 SAA 分泌和血清 SAA 水平, 这可能有利于减缓或逆转 As。肥胖导致了血脂异常包括 LDL 的升高, HDL 的降低, 也因此导致了脂肪细胞来源 SAA 增加。因此, SAA 可作为肥胖相关心血管疾病预防和预后的生物标志物^[25]。

7 小结

综上所述, 近年来 SAA 成为讨论的热点是因为 SAA 对 As 形成有直接促进作用。SAA 诱导内皮细胞表达促炎介质, 导致内皮细胞功能障碍。无脂 SAA 与 HDL 形成复合物, 减少促炎作用的同时, 使 HDL 无法有效转运胆固醇, 导致胆固醇堆积并且使 LDL 在血管壁的滞留增加, 破坏内皮细胞、加剧炎症反应、诱导血栓形成。SAA 本身也可诱导红细胞凝集及血小板活化, 增加 As 血栓形成的急性期风险。肥胖患者体内胆固醇堆积, 脂肪细胞更多且更易表达 SAA (图 1)。这都成为 SAA 促进 As 发生的关键途径。

[参考文献]

- [1] LORENZATTI A, SERVATO M L. Role of anti-inflammatory interventions in coronary artery disease; understanding the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. *Eur Cardiol*, 2018, 13(1): 38-41.
- [2] 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]. *Immunol Lett*, 2019, 205: 1-8.
- [3] VALLEJO A, CHAMI B, DENNIS J M, et al. NF- κ B inhibition mitigates serum amyloid A-induced pro-atherogenic responses in endothelial cells and leukocyte adhesion and adverse changes to endothelium function in isolated aorta[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 105.
- [4] CHENG N, LIANG Y, DU X, et al. Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(10): e45517.

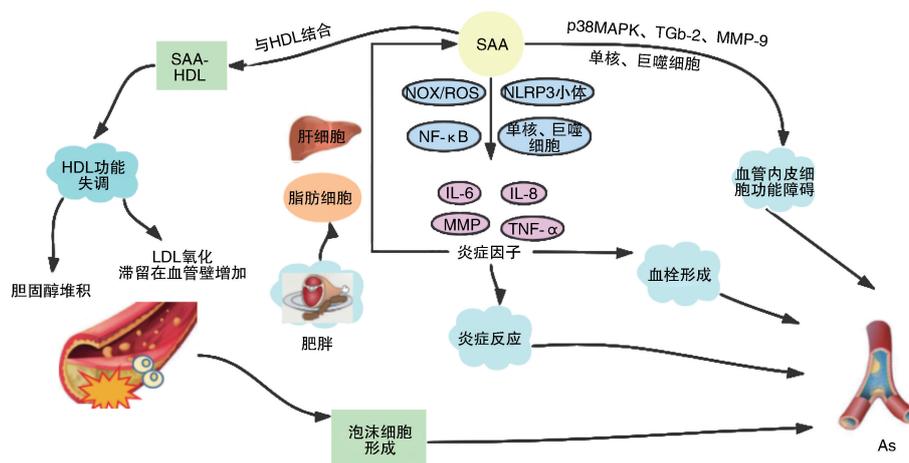


图 1. SAA 促进 As 形成的机制示意图

Figure 1. The mechanism of SAA promoting the formation of atherosclerosis

- [5] YU M H, LI X, LI Q, et al. SAA1 increases NOX4/ROS production to promote LPS-induced inflammation in vascular smooth muscle cells through activating p38 MAPK/NF-κB pathway[J]. BMC Mol Cell Biol, 2019, 20(1): 15.
- [6] RIDKER P M, MACFADYEN J G, THUREN T, et al. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (23): 2153-2163.
- [7] ZHANG X, CHEN J, WANG S. Serum amyloid a induces a vascular smooth muscle cell phenotype switch through the p38 MAPK signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2017(4941379): 4941379.
- [8] THOMPSON J C, 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.
- [9] SHRIDAS P, TANNOCK L R. Role of serum amyloid A in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2019, 30(4): 320-325.
- [10] CAI X, AHMAD G, HOSSAIN F, et al. High-density lipoprotein (HDL) inhibits serum amyloid a (SAA)-induced vascular and renal dysfunctions in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1316.
- [11] JI A, WANG X, NOFFSINGER V P, et al. Serum amyloid A is not incorporated into HDL during HDL biogenesis [J]. J Lipid Res, 2020, 61(3): 328-337.
- [12] WILSON P G, THOMPSON J C, SHRIDAS P, et al. Serum amyloid a is an exchangeable apolipoprotein[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(8): 1890-1900.
- [13] TANNOCK L R, DE BEER M C, JI A, et al. Serum amyloid A3 is a high density lipoprotein-associated acute-phase protein[J]. J Lipid Res, 2018, 59(2): 339-347.
- [14] 莫中成, 唐朝克. 胆固醇逆向转运关键蛋白介导药物和小分子调控脂代谢的机制研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(4): 325-328.
- [15] HAN C Y, KANG I, OMER M, et al. Serum amyloid A-containing HDL binds adipocyte-derived versican and macrophage-derived biglycan, reducing its antiinflammatory properties [J]. JCI Insight, 2020, 5(20): 142635.
- [16] CAO J, XU Y, LI F, et al. Protein markers of dysfunctional HDL in scavenger receptor class B type I deficient mice[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 155.
- [17] 曹佳, 刘发权, 喻红. HDL 功能检测与冠状动脉斑块的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10): 1045-1051.
- [18] JAYARAMAN S, HAUPT C, GURSKY O. Paradoxical effects of SAA on lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA[J]. J Lipid Res, 2016, 57(12): 2138-2149.
- [19] TSUNODA F, LAMON-FAVA S, HORVATH K V, et al. Comparing fluorescence-based cell-free assays for the assessment of antioxidative capacity of high-density lipoproteins [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 163.
- [20] TRAKAKI A, SCHARNAGL H, TRIEB M, et al. Prolonged bed-rest reduces plasma high-density lipoprotein levels linked to markedly suppressed cholesterol efflux capacity [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15001.
- [21] FERNÁNDEZ J A, DEGUCHI H, ELIAS D J, et al. Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 4(2): 217-223.
- [22] ABUDUHALIKE R, SUN J, ZHAO L, et al. Correlation study of venous thromboembolism with SAA, IL-1, and TNF-α levels and gene polymorphisms in Chinese population [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 5527-5534.
- [23] BLANK N, HEGENBART U, DIETRICH S, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis [J]. Amyloid, 2018, 25(1): 37-45.
- [24] MILLER A L, KACIROTI N, STURZA J, et al. Associations between stress biology indicators and overweight across toddlerhood [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 79: 98-106.
- [25] YANG R Z, LEE M J, 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.

(此文编辑 秦旭平)