

本文引用: 王萌萌, 王宝珠, 古丽娜孜·叶斯塔依, 等. 血清淀粉样蛋白 A 在急性主动脉夹层中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 180-184. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0180-05

血清淀粉样蛋白 A 在急性主动脉夹层中的研究进展

王萌萌, 王宝珠, 古丽娜孜·叶斯塔依, 马翔

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830011)

[摘要] 急性主动脉夹层(AAD)是一种非常凶险的心血管急症,尽管目前在诊断和救治方面取得了一定进展,但AAD的死亡率仍居高不下。由于AAD是一种多因素参与的疾病,参与其发病的病理生理学机制尚未完全阐述清楚,因此其临床治疗效果有限,死亡率极高。大量研究表明,血清淀粉样蛋白A(SAA)作为急性期反应产生的主要炎症蛋白,与心血管疾病的发生发展密切相关。因此,SAA或可成为AAD诊断和治疗的候选靶点。本综述探讨了SAA与炎症反应、血管功能异常、血栓形成、细胞外基质重塑之间的关系以及作为AAD潜在生物标志物的可能性。

[关键词] 血清淀粉样蛋白A; 急性主动脉夹层; 发病机制

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of serum amyloid A in acute aortic dissection

WANG Mengmeng, WANG Baozhu, GULINAZI Yesitayi, MA Xiang

(Heart Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[ABSTRACT] Acute aortic dissection (AAD) is a very dangerous cardiovascular emergency. Although some progress has been made in diagnosis and treatment, the mortality rate of AAD is still high. AAD is a multi-factor involved disease, and its pathophysiological mechanism has not been fully explained, so its clinical treatment effect is limited and its mortality rate is extremely high. A large number of studies have shown that serum amyloid A (SAA), as a major inflammatory protein produced in the acute phase response, is closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Therefore, SAA may become a candidate target for the diagnosis and treatment of AAD. This review discusses the relationship between SAA and inflammatory response, vascular dysfunction, thrombosis and extracellular matrix remodeling, and the possibility of SAA as a potential biomarker of AAD.

[KEY WORDS] serum amyloid A; acute aortic dissection; pathogenesis

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是指动脉瘤的急性破裂后血液从动脉破口处流入主动脉内中膜之间,引起血管壁出现分层,剥离的内膜分隔形成真假腔,从而导致突发的撕裂样疼痛、大出血、休克甚至死亡等。目前虽然急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)的诊断和治疗取得了进展,但病死率仍然很高,其年发病率约为2.8~6.0/10万^[1-2]。AAD发病1周内死亡率可高达50%以上,大约有48.6%的未经治疗的AAD患者在院前死亡^[3-5]。同时,AAD的短期住院死亡率也非常高。因此,早期作出诊断有助于降低AAD患者病死率、

改善预后。

血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)是脂蛋白的特异性载脂蛋白,属于细胞因子诱导的急性时相反应物。研究显示,SAA与AAD关系密切。本综述总结了SAA参与AAD发病的相关机制,为SAA成为AAD的潜在炎症生物标志物提供了令人信服的证据。

1 AAD发病因素及SAA概述

AAD的发病由多种因素参与,包括细胞外基质

[收稿日期] 2021-12-14

[修回日期] 2022-01-19

[基金项目] 新疆维吾尔自治区“天山雪松计划”项目(2020XS13);新疆医科大学研究生创新项目(CXCXY2021003)

[作者简介] 王萌萌,博士研究生,住院医师,研究方向为主动脉夹层,E-mail:wangmengmengxj@163.com。通信作者马翔,博士,主任医师,教授,研究方向为血管损伤与修复,E-mail:maxiangxj@yeah.net。

的改变、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型转换异常、炎症反应、自身免疫机制及遗传因素等^[6-9]。最近有部分研究结果证实炎症在 AAD 的发生发展中至关重要,炎症反应促进了 VSMC 坏死、凋亡以及弹性纤维变性,从而致使主动脉破裂^[10]。淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞不仅增加蛋白酶和细胞黏附分子的表达,而且还释放活性氧。这些细胞还促进 VSMC 的凋亡,从而导致血管壁中层的降解。这一过程被认为是 AAD 形成的主要机制。此外,一些能够反应全身炎症水平的生物标志物的变化与 AAD 的急性期反应和并发症有关。因此,了解炎症反应过程在 AAD 中的作用机制可能为 AAD 的药物治疗提供新的策略。

SAA 是脂蛋白的特异性载脂蛋白,属于细胞因子诱导的急性时相反应物。正常情况下, SAA 在机体的含量甚少,当机体处于急性时相反应期间,肝细胞大量分泌 SAA 进入循环,使血清 SAA 迅速升高 1 000 倍^[11]。SAA 两种高度同源的人类亚型 SAA1 和 SAA2 在急性期反应中主要由肝脏产生^[12]。血浆 SAA 浓度在慢性炎症性疾病中也持续升高,包括类风湿性关节炎、肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗等。SAA 能够刺激血管细胞表达细胞因子、趋化因子、黏附分子和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP),而这些因子与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 具有很强的关联性。因此, SAA 可作为 CVD 的独立危险因素,用于预测 CVD 的死亡率,且可根据其水平评估疾病的发展。

AAD 发生时主动脉内膜破损导致大量炎症细胞聚集,刺激肝脏产生大量 SAA。相关研究表明, AAD 患者血清 SAA 水平升高且与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平呈正相关^[13]。最近一项研究也表明, SAA 和 CRP 水平升高对 AAD 具有较高的预测价值, SAA 联合 CRP 有望作为辅助诊断 AAD 的实验室检测指标^[14]。有关小鼠的体内实验表明, SAA 敲除能够减少 ApoE^{-/-} 小鼠腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 的形成^[15]。SAA 的表达升高可使 MMP-2 的活性增强,从而使破损的主动脉壁募集更多巨噬细胞,促进 AAD 的发生。MMP-2 的活性增强也可加重血管紧张素 II 对主动脉的损伤,加剧 AAD 的严重程度。因此,除了作为生物标志物之外, SAA 似乎在 AAD 的发病中发挥着因果作用,但病理生理学机制尚未完全阐明。

2 SAA 通过促进炎症反应参与 AAD 的发生发展

动脉壁重塑依赖于细胞、炎症因子以及 MMP

之间复杂的相互作用。AAD 患者最重要的病理特征是多种免疫炎症细胞的浸润,包括单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。血管炎症反应在 CVD 的发病过程中至关重要,活化的巨噬细胞可以通过释放 MMP 和炎症因子,进而引起弹性纤维降解及主动脉壁中层变性,最终导致 AAD 的发生^[16-17]。基质降解产物反过来能够通过诱导巨噬细胞在主动脉壁内的募集和激活,从而产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 和 IL-12。早先也有研究表明,辅助性 T 细胞 1 (helper T lymphocyte 1, Th1)、Th2 之间的平衡在调节细胞外基质重塑的过程中至关重要,并对动脉粥样硬化参与的 AAA 的发生发展具有重要作用^[18-19]。这些细胞通过创伤组织或微循环等血管通路侵入动脉血管壁,通过调节淋巴细胞活化、内皮细胞 (endothelial cell, EC) 增殖、VSMC 凋亡和血管黏附分子表达参与主动脉壁的破坏,致使主动脉壁持续性扩张以及破裂^[20]。越来越多的报道指出,全身炎症反应在 AAD 的发生和进展过程中起着至关重要的作用^[21-23]。在 AAD 患者的血浆中 CRP、脑钠肽、D-二聚体等炎症标志物水平均有不同程度的升高,并且与不良预后有关^[24-25]。临床症状严重或处于进展期的 AAD 患者,其主动脉壁炎症细胞活性明显高于无症状或病情稳定的患者。

有研究发现 SAA 在 AAD 患者血浆中的水平显著升高,这意味着 SAA 或可成为预测 AAD 的急性发病及院内死亡的一个生物标志物^[13,26]。与 CRP 等传统的炎症因子一样, SAA 可以有效地反映 AAD 的严重程度,并可作为预测 AAD 预后的独立因素。SAA 可通过诱导炎症细胞因子 (包括 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等) 表达、VSMC 活化和巨噬细胞释放 MMP 促进炎症反应^[27]。血管紧张素 II 通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 上调包括 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 在内的许多炎症因子。SAA 作为一种先天性免疫分子能够激活巨噬细胞中的 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体。在长期输注血管紧张素 II 所致的小鼠 AAA 模型中, SAA 敲除后 IL-1 β 的水平显著降低,从而对 AAA 的发展起到抑制作用^[15]。此外还有研究发现,抑制 SAA1 可能通过介导 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)/NF- κ B 信号通路抑制 NOX/ROS 通路,从而改善脂多糖引起的 VSMC 中炎症因子的释放^[28]。因此, SAA 能够通过激活 NLRP3 炎症小体、诱导炎症因子的释放从

而促进 AAD 的发生发展。

3 SAA 通过影响血管内皮功能促进 AAD 的发生发展

EC 组成了血管壁的单层内皮,在维持体内平衡与多器官健康方面起着至关重要的作用。健康的内皮功能具有许多生物学功能,主要包括作为半渗透膜调节物质的交换,先天性免疫,维持血管张力,加速再内皮化修复血管的损伤,通过分泌抗血小板和抗凝因子调节凝血过程,通过 EC 增殖迁移与成管能力调节血管生成等^[29]。而当机体发生疾病时,大量的病理生理损伤会引起内皮功能障碍。血管舒张功能受损是内皮功能障碍最重要的一个改变,炎症反应、管壁通透性增加、白细胞黏附、氧化应激以及内皮细胞凋亡和衰老等也是内皮功能障碍的表现^[30]。内皮功能障碍导致屏障功能丧失的确切原因尚不清楚,可能与血管完整性丧失、细胞黏附分子上调、一氧化氮生成减少或活性氧物质生成增加的不平衡有关^[31]。炎症反应与血栓形成也对内皮功能产生不利的影响。相关研究表明,TNF 能够促进 EC 黏附分子的表达,诱导组织因子(tissue factor,TF)的生成,从而参与血管炎症反应及血栓形成^[29]。NLRP3 炎症小体是参与天然免疫的主要调节因子,可被机体内脂质和富含甘油三酯的脂蛋白激活,从而进一步活化 IL-1 β ,使 EC 被激活并表达黏附分子,导致血管炎症和动脉粥样硬化的启动和进展^[32]。内皮功能障碍是 CVD 的基础,动脉粥样硬化是动脉对 EC 受损所作出的反应,因此内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的标志。动脉粥样硬化也是 AAA 形成的主要危险因素之一。

SAA 对单核巨噬细胞具有较强的趋化性,也可参与胆固醇代谢并增加脂质与巨噬细胞的亲和力。有关研究证实,当 EC 受到 SAA 刺激后出现细胞形态及功能受损,导致 NF- κ B 信号通路在 EC 中激活,诱导单核巨噬细胞和 EC 表达促炎和促血栓形成介质,包括细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 和 TF 等,并诱导内皮功能障碍^[33]。SAA 还可通过促进 Caspase-1 活性,间接降低线粒体功能障碍时循环中可利用的一氧化氮水平,从而触发凋亡途径^[34]。SAA 通过促进炎症反应及血栓形成导致内皮功能受损,参与 AAD 的发生发展。SAA 升高所致的内皮功能障碍促进了 CVD 的发生发展,因此靶向 SAA 的干预措施对 CVD 具有潜在的治疗作用。

4 SAA 通过影响 VSMC 表型转换促进 AAD 的发生发展

VSMC 是构成主动脉中层的主要细胞成分,有收缩型与合成型两种表型。收缩型 VSMC 能够调节主动脉壁张力,维持管壁的弹性,而合成型 VSMC 的特性主要是增殖、迁移能力较强。正常的 VSMC 主要为收缩型,以维持主动脉壁的弹性并具有较强的抗机械力。在疾病状态下,主动脉壁的损伤可促进 VSMC 由收缩型向合成型转换,使收缩型蛋白表达减少,分泌型蛋白表达增多。一旦出现收缩型与合成型平衡状态的紊乱,则会影响血管壁张力和弹性蛋白分泌,从而改变主动脉的力学属性。AAD 患者的主动脉壁中主要以合成型 VSMC 为主,从而使主动脉壁张力减弱,血管壁弹性变差,在血流的冲击下导致主动脉内膜撕裂,血液进入内中膜之间使中膜分离,从而沿主动脉长轴方向扩展形成主动脉壁的真假两腔分离状态^[35]。

有研究表明,SAA 能够通过 p38MAPK 信号通路诱导 VSMC 向合成表型转换,而阻断 p38MAPK 信号通路可显著逆转 SAA 诱导的 VSMC 表型转换^[36]。SAA 或可通过减少 VSMC 收缩型蛋白的分泌、增加合成型蛋白的分泌来诱导 VSMC 的表型转换,使得血管收缩能力下降,主动脉壁弹性、抗张能力以及顺应性降低,促进 AAD 的发生发展。Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2,TLR2)的活化可以同时影响 VSMC 收缩型蛋白的合成以及 MMP-9 介导的弹性蛋白降解,从而影响动脉粥样硬化和 AAA 的形成^[37]。有研究证明,SAA 是 TLR2 的配体,可以和 TLR2 结合^[38]。SAA 可以通过活化 TLR2 使细胞外基质蓄积及收缩型蛋白表达下调,从而导致 VSMC 发生表型转换及血管重塑,参与 AAD 的发生发展。

5 SAA 通过在血栓形成中发挥作用参与 AAD 的发生发展

炎症反应和血栓形成之间存在复杂的关联,机体处于炎症状态时倾向于促凝作用,加速血栓形成。健康的内皮具有防止血液凝固的作用,血管管腔表面通常不会激活凝血系统,也不会促进血小板的黏附聚集。内皮损伤后,下层胶原暴露后激活凝血因子 XII,激活内源性凝血系统,加速凝血致使血栓形成。研究显示,SAA 能够诱导单核细胞和内皮细胞 TF 的表达,表明 SAA 可以启动凝血系统,与血

液凝固和静脉血栓栓塞密切相关^[39]。SAA 也可通过诱导纤维蛋白原中淀粉样蛋白的形成以及推动血小板达到血栓前状态来影响凝血^[40]。SAA 的这些潜在生物学特性可能将炎症反应与血栓形成联系起来,或参与 AAD 及其并发症的发生。

6 结 论

总之,越来越多的研究表明 SAA 的升高与 AAD 的发病相关,小鼠体内研究也证明 SAA 和 AAD 存在直接关联。因此,SAA 不仅仅作为 AAD 的潜在生物标志物,还可通过其促炎和影响血管功能等病理生理学机制促进 AAD 的发生发展。因此,SAA 或可成为 AAD 治疗的靶标,在 AAD 高风险人群中通过靶向干预 SAA 可降低 AAD 发生的风险。

[参考文献]

- [1] OLSSON C, THELIN S, STÅHLE E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002[J]. *Circulation*, 2006, 114(24): 2611-2618.
- [2] HOWARD D P, BANERJEE A, FAIRHEAD J F, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford vascular study[J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2031-2037.
- [3] DEMARTINO R R, SEN I, HUANG Y, et al. Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11(8): e004689.
- [4] LIO A, BOVIO E, NICOLÒ F, et al. Influence of body mass index on outcomes of patients undergoing surgery for acute aortic dissection: a propensity-matched analysis[J]. *Tex Heart Inst J*, 2019, 46(1): 7-13.
- [5] HAGAN P G, NIENABER C A, ISSELBACHER E M, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease[J]. *JAMA*, 2000, 283(7): 897-903.
- [6] ISSELBACHER E M, LINO CARDENAS C L, LINDSAY M E. Hereditary Influence in thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2516-2528.
- [7] ZENG T, SHI L, JI Q, et al. Cytokines in aortic dissection[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 177-182.
- [8] LIU X, WANG G, ZHANG T. The analysis of the levels of plasma inflammation related cytokines and endotoxins in patients with acute aortic dissection[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 26(4): 231-240.
- [9] WANG X H, ZHANG H P, CAO L, et al. The role of macrophages in aortic dissection[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 54.
- [10] POSTNOV A, SUSLOV A, SOBENIN I, et al. Thoracic aortic aneurysm: blood pressure and inflammation as key factors in the development of aneurysm dissection[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(28): 3122-3127.
- [11] SACK G H. Serum amyloid A: a review[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 46.
- [12] SHRIDAS P, TANNOCK L R. Role of serum amyloid A in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(4): 320-325.
- [13] HE Y, MA C, XING J, et al. Serum amyloid a protein as a potential biomarker in predicting acute onset and association with in-hospital death in acute aortic dissection[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 282.
- [14] 史青梅, 孟繁君, 岳晋巍, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白在急性主动脉夹层临床诊断中的价值[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(17): 1275-1281.
- [15] SHI Q M, MENG F J, YUE J W, et al. Value of serum amyloid A and C-reactive protein in clinical diagnosis of acute aortic dissection[J]. *Nat Med J Chin*, 2021, 101(17): 1275-1281.
- [16] WEBB N R, DE BEER M C, WROBLEWSKI J M, et al. Deficiency of endogenous acute-phase serum amyloid A protects ApoE^{-/-} mice from angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5): 1156-1165.
- [17] LI X, LIU D, ZHAO L, et al. Targeted depletion of monocyte/macrophage suppresses aortic dissection with the spatial regulation of MMP-9 in the aorta[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 116927.
- [18] 王萌萌, 王宝珠, 迪拉热·阿迪, 等. 急性主动脉夹层患者组织相关生物标志物的探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(11): 1108-1116.
- [19] WANG M M, WANG B Z, DILARE A D, et al. Study on tissue-related biomarkers in patients with acute aortic dissection[J]. *Chin J Cardiol*, 2021, 49(11): 1108-1116.
- [20] SAKALIHASAN N, LIMET R, DEFAWE O D. Abdominal aortic aneurysm[J]. *Lancet*, 2005, 365(9470): 1577-1589.
- [21] SHIMIZU K, SHICHIRI M, LIBBY P, et al. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(2): 300-308.
- [22] CIFANI N, PROIETTA M, TRITAPEPE L, et al. Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: a review[J]. *Ann Med*, 2015, 47(6): 393-403.

- 441-446.
- [21] HU Y N, LU L, QIU Z H, et al. Mechanical stretch aggravates aortic dissection by regulating MAPK pathway and the expression of MMP-9 and inflammation factors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1294-1302.
 - [22] CHUMACHENKO P V, POSTNOV A Y, IVANOVA A G, et al. Thoracic aortic aneurysm and factors affecting aortic dissection[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): 153.
 - [23] LIAN G, LI X P, ZHANG L Q, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 291-304.
 - [24] WEN D, DU X, DONG J Z, et al. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection[J]. *Heart*, 2013, 99(16): 1192-1197.
 - [25] SBAROUNI E, GEORGIADOU P, MARATHIAS A, et al. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122(2): 170-172.
 - [26] CHENG N, WANG H, ZHANG W Z, et al. Comparative proteomic investigation of plasma reveals novel potential biomarker groups for acute aortic dissection [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 4785068.
 - [27] 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.
 - [28] 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 p38MAPK/NF- κ B pathway[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 15.
 - [29] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
 - [30] VEERASAMY M, BAGNALL A, NEELY D, et al. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review [J]. *Cardiol Rev*, 2015, 23(3): 119-129.
 - [31] ALEXANDER Y, OSTO E, SCHMIDT-TRUCKSÄSS A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on atherosclerosis and vascular biology, aorta and peripheral vascular diseases, coronary pathophysiology and microcirculation, and thrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 29-42.
 - [32] HANG L W, PENG Y, XIANG R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 731-744.
 - [33] CHAMI B, BARRIE N, CAI X, et al. Serum amyloid A receptor blockade and incorporation into high-density lipoprotein modulates its pro-inflammatory and pro-thrombotic activities on vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11101-11124.
 - [34] MARTIN N J, CHAMI B, VALLEJO A, et al. Efficacy of the piperidine nitroxide 4-methoxy TEMPO in ameliorating serum amyloid A-mediated vascular inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4549.
 - [35] 王进, 刘一帆, 王利, 等. 主动脉夹层研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(4): 209-211.
WANG J, LIU Y F, WANG L, et al. Research progress of aortic dissection[J]. *Pract J Clin Med*, 2016, 13(4): 209-211.
 - [36] ZHANG X C, CHEN J Q, WANG S X, et al. Serum amyloid A induces a vascular smooth muscle cell phenotype switch through the p38 MAPK signaling pathway[J]. *Biomol Res Int*, 2017, 2017: 4941379.
 - [37] SEIDL S E, PESSOLANO L G, BISHOP C A, et al. Toll-like receptor 2 activation and serum amyloid A regulate smooth muscle cell extracellular matrix[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0171711.
 - [38] CHENG N, HE R, TIAN J, et al. Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A [J]. *J Immunol*, 2008, 181(1): 22-26.
 - [39] DEGUCHI H, ELIAS D J, NAVARRO S, et al. Elevated serum amyloid A is associated with venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(2): 358-359.
 - [40] PAGE M J, THOMSON G J A, NUNES J M, et al. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3102.
- (此文编辑 曾学清)