

# 血清淀粉样蛋白A在呼吸系统疾病中的临床应用

高欢<sup>1</sup>, 王水利<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院呼吸与危重症一科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月14日

## 摘要

血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)是由肝脏产生的一组多肽脂蛋白, 当机体受到炎症刺激并发生炎症反应时可迅速升高。对于新型冠状病毒肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重、间质性肺疾病、肺结核、肺癌等呼吸系统疾病的早期诊断、指导治疗、疗效评估有重要的意义。现就SAA在呼吸系统疾病中的临床应用价值方面作一综述。

## 关键词

血清淀粉样蛋白A, 新型冠状病毒肺炎, 诊断, 预后

# The Clinical Use of Serum Amyloid A in Respiratory Diseases

Huan Gao<sup>1</sup>, Shuili Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department I of Respiratory and Critical Care, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Serum amyloid A (serum amyloid A, SAA) is a group of polypeptide lipoproteins produced by the liver, which can be rapidly increased when the body receives inflammatory stimulation and develops an inflammatory reaction. It is of great significance for the early diagnosis, guiding treat-

\*通讯作者。

**ment and efficacy evaluation of respiratory diseases such as COVID-19, acute aggravation of chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, tuberculosis and lung cancer. The clinical application value of SAA in respiratory diseases is reviewed.**

## Keywords

**Serum Amyloid A, Corona Virus Disease 2019, Diagnosis, Prognosis**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

空气污染、高吸烟率、人口老龄化和新的耐药性病原体的出现等挑战使呼吸系统疾病的预防和治疗变得越来越困难,严重影响人民群众的健康与生命,其发病率高、致死率高,疾病所致的经济负担巨大[1][2]。因此对于呼吸系统疾病的早期诊断尤为重要。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)在疾病的早期阶段,它可能会急剧上升,而在恢复阶段又会急剧下降。作为一个新型急性期反应蛋白, SAA 得到越来越多的关注。现就 SAA 在呼吸疾病中的临床应用价值方面作一综述。

## 2. SAA 的功能

SAA 具有多效功能活性,作为高度异构的脂蛋白家族蛋白之一[3],当人体受到炎症刺激并出现急性炎症反应时,单核巨噬细胞会被激活并释放出大量的炎症因子,刺激肝脏成纤维细胞和巨噬细胞合成 SAA,在体内发挥着重要作用[4]。就目前的研究, SAA 具有多种功能:如通过白细胞的募集参与先天免疫应答[5];促进中性粒细胞和单核细胞生存的能力、在体外调节巨噬细胞极化[5];抑制抗体产生、刺激血小板凝集和诱导胶原形成[6];在炎症过程中持续调节高密度脂蛋白组成、循环胆固醇以修复损伤[6];监测肿瘤的发展和进展、抑制脂多糖诱导的炎症反应[7],调节主动脉基质金属蛋白酶-2 活性[8]等。

## 3. SAA 在呼吸系统疾病中的应用

### 3.1. SAA 与新型冠状病毒肺炎

新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)患者最初的症状通常是发烧、恶心等非特异性症状,严重者可发展为急性呼吸衰竭综合症、脓毒性休克、无法纠正的代谢性酸中毒和出血性凝血障碍,导致多器官衰竭。因此迫切需要快速可靠的风险分层工具和敏感的预后指标,以便及时进行疾病监测和有效干预,以降低发病率和死亡率。COVID-19 病程中可能存在细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, CSS), SAA 水平的立即上升反映了急性期反应的存在,并预示了细胞因子风暴的开始,致使有害后果的可能性增加[9]。SAA 可通过增强炎症因子的活性,促进凝血级联[10],这可能与 COVID-19 患者凝血功能障碍有关。SAA 反映了肺纤维化发生的过程[11], SAA 水平可能反应 COVID-19 患者预后。一项[12]研究表明[12], SAA 水平对入院疾病严重程度和生存结局的综合预测概率为 0.852%,有学者证明[13],非幸存者组的 SAA 水平显著高于幸存者组,中位值为 74 mg/dL 与 48.75 mg/dL ( $P < 0.01$ )。提示 SAA 可预测 COVID-19 的严重程度,并可以区分危重症患者和轻度患者。另一项研究表明[14], SAA 比 CRP 更准确地反映 COVID-19 患者的康复情况。使用 ROC 曲线分析 SAA 在预测 COVID-19 预后方面的

效率, SAA 的 AUC 为 0.923, 证实了较高的预测效率。SAA 的最佳临界点为 27.7 mg/l, 其灵敏度为 84.4%, 特异性为 90.3%, 表明该临界点可用于鉴别患者是否已康复并达到出院标准。由此可见, SAA 被认为是疾病进展和严重程度的潜在生物标志物, 对于 COVID-19 的早期诊断、进展评估以及预后具有重要意义。

### 3.2. SAA 与慢性阻塞性肺疾病

慢阻肺(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的特征是持续的呼吸道症状和气流受限, 严重危害人类身体健康。COPD 患者恶化的重要因素为全身性炎症, 因此对炎症的评估就尤为重要[15]。在 COPD 急性加重期, 在 COPD 急性加重期, 合并肺炎组的 SAA 水平最高, 而在 COPD 缓解期, 无合并肺炎组的 SAA 水平最低[16]。由此可知, 患者炎症反应越严重, SAA 水平越高。提示, 观察患者的血清 SAA 水平可以及时了解患者肺部感染情况, 对临床抗菌药物使用及治疗方案的选择具有重要指导意义。在叶武[17]等的研究中, COPD 合并吸入性肺炎患者在有效治疗的情况下, SAA 浓度呈进行性下降, 这表明动态监测 SAA 血清浓度可以更好地反映患者的治疗效果。同时血清 SAA 可以预测 COPD 患者预后及疗效, 即 COPD 合并肺部感染患者入院时血清 SAA 水平 > 178.19 mg/L, 则可提示住院期间死亡风险较大[18]。综上所述, 血清 SAA 水平是临床上用于评价 COPD 加重期患者细菌感染及炎症程度的重要参考指标, 它还有助于监测病情的变化, 评估用药效果。

### 3.3. SAA 与肺结核

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病, 病变范围广, 病史长, 易与多种感染并存。长期的慢性炎症刺激会破坏邻近的肺组织, 增加治疗难度和费用。因此, 尽早发现合并肺部感染的肺结核患者并尽早治疗至关重要[19]。就目前来说, 结核病的检测仍然严重依赖于痰涂片、痰培养, 结核分枝杆菌培养是诊断的金标准, 然而培养时间长, 且痰液在一些患者群体中很难获得, 也不能反应肺外结核的感染。而结核菌素皮肤试验(Tuberculin skin test, TST)和  $\gamma$ -干扰素释放试验(Interferon-Gamma Release Assay, IGRA)仅能反应机体处于潜伏结核感染状态, 对肺结核的活动性判断价值有限[20]。因此, 迫切需要开发一种快速、准确的诊断方法来有效治疗和控制结核病。有研究显示[21], SAA 诊断结核病的敏感性和特异性分别为 81%和 72%, 能够区分活动性结核病和非结核病。SAA 在有空腔肺病变的患者中显著高于无空腔肺结核患者; 双肺病变患者高于单肺病变患者; 痰涂阳高于痰涂阴肺结核患者。在未经过系统治疗肺结核患者中显著高于经过系统治疗的结核病患者[22]。有研究证实[23], SAA 可导致位于细胞内的结核分枝杆菌显著增加, 与 SAA 浓度呈正相关, 这意味着高浓度的 SAA 可能是结核病预后不良的标志。耐多药结核病治疗效果差、死亡率高, 监测 SAA 水平是否下降可以评价耐多药结核病的治疗是否有效, 指导耐多药结核患者的药物选择[24]。SAA 与其它标志物的联合诊断, 能提高肺结核的诊断。如 SAA、PROZ 和 C4BPB 组成的决策树诊断模型[22], 区分结核病患者与健康对照的敏感性和特异性分别为 97.06%和 95.45%, 可快速诊断结核病。

### 3.4. SAA 与肺癌

有一项荟萃分析提示[25]: SAA 水平与癌症发生风险显著相关, 随着癌症分期的严重程度, SAA 的浓度增加。与良性肿瘤相比, 恶性肿瘤的平均 SAA 水平显著高于良性肿瘤; 与早期癌症相比, 晚期癌症的平均 SAA 水平异常高; 与 III 期癌症相比, IV 期癌症的平均 SAA 水平明显高于 III 期。SAA 复合物可以作为早期肺癌患者的独立预后标志物, SAA 的高水平与较短的生存期相关。SAA 可能通过刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生来影响肿瘤通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的侵袭。此外, SAA 可以调节血小板粘附并影响肿瘤细胞与血小板的粘附, 这可能有助于肿瘤侵袭[26]。

SAA 在癌症中发挥促炎作用, 这可能与 SAA 激活了除癌细胞外的细胞系和组织中参与调节自噬的一些分子途径有关[27], 为肿瘤的治疗提供新思路。肿瘤的治疗时间漫长, 成本较高, 使用适当的生物标志物来早期识别可能更有助于更好的风险导向治疗的先验选择, 从而避免可能无法从免疫治疗获益的患者的早期疾病进展。低 SAA 预示着良好的生存结果, 用于轻松识别最有可能从免疫疗法中获益的患者。基线时 SAA “低” 的非小细胞肺癌(NSCLC)患者比治疗前 SAA 较高的 NSCLC 患者更有可能对免疫治疗产生反应。此外, SAA “低” 的患者与 SAA “高” 的患者相比, 无论接受了哪些治疗(免疫治疗或化疗), 其生存期都更长, SAA 表达的增加是预后不良的一个指标[28]。SAA 还可作为预测严重放射性肺炎(Radiation Pneumonia, RP)的辅助标志物[29]。SAA 和平均肺剂量(Mean lung dose, MLD)联合预测 RP 的最佳敏感性和特异性分别为 88.9%和 96.0%。提示对于高 SAA 患者, 应特别注意限制肺照射剂量。由此可见 SAA 不仅是一种诊断标志物, 而且是一种判断预后和发病率、监测治疗效果、预防并发症的有用标志物。

### 3.5. SAA 与间质性肺疾病

间质性肺病 (Interstitial lung diseases, ILD)是一组病因不明的异质性疾病, 其特征是肺部进行性纤维化受累。主要包括肺结节病(Pulmonary sarcoidosis, PS)、慢性过敏性鼻炎(Chronic hypersensitivity pneumonia, CHP)、特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Pulmonary langerhans cell histiocytosis, PLCH)等。研究表明, SAA 是一种很有前途的 IPF 新生物指标。IPF 患者的 SAA 水平明显高于健康对照组, 高水平的 SAA 也与不良预后相关, SAA 的截断值为 4057.8 ug/mL, 两组的生存率有显著性差异( $P = 0.014$ ) [30]。SAA 在区分 ILD 方面表现出最佳性能, 将有助于 ILD 的临床管理。研究表明[31], SAA 浓度在 IPF 和 PS ( $P < 0.0001$ )以及 IPF 和 CHP 患者( $P < 0.0001$ )中存在显著差异。SAA 值为 54.147 ng/ml 的临界值时, 在区分 IPF 患者和其他组的患者方面, 敏感性为 80%, 特异性为 72%。另一项研究表明[30], IPF 患者的 SAA 水平明显高于其他 ILD 组( $P < 0.0001$ )。IPF 患者的 SAA 水平显著高于 PS ( $P = 0.0017$ )、CHP ( $P < 0.0001$ )和 PLCH ( $P = 0.0439$ )患者和健康对照组( $P = 0.0074$ )。SAA 可用于 PS 严重程度评估, Els 等研究表明[32], 未使用药物的纤维化结节病患者中观察到更高水平的 SAA。纤维化 PS 患者的中位 SAA 水平明显高于未使用药物治疗的非纤维化 PS 患者(44.4 ug/mL 对 26.3 ug/mL,  $P = 0.001$ ), 具有肺纤维化表型的 PS 患者的 SAA 水平更高。可见 SAA 可作为 ILD 的生物标志物, 对其诊断、鉴别诊断及疗效评估有重要意义。

## 4. 小结与展望

总之, 血清淀粉样蛋白 A (SAA)在呼吸系统疾病的诊断、严重程度和预后方面发挥着重要作用。作为一种新型的诊断和治疗指标, 它可用于指导临床用药、评估疗效并为患者节省时间和金钱。然而, SAA 的生物学功能尚未完全阐明, SAA 在肺纤维化及其他相关疾病中的作用机制也尚未完全清楚。随着对 SAA 认识的加深, 未来 SAA 在诊断呼吸系统疾病和预测疗效方面的应用前景将更加广阔。

## 参考文献

- [1] 李万华, 李正强, 王爱民, 等. 2012-2021 年重庆市大足区慢性呼吸系统疾病死亡率及早死疾病负担趋势变化[J]. 实用预防医学, 2023, 30(2): 148-151.
- [2] 汪锋, 刘辛. 空气污染与呼吸系统疾病发病率的关系分析[J]. 重庆大学学报, 2021, 44(4): 97-106.
- [3] 陈海清, 张雪岷, 惠平, 等. 血清 PCT 与 Hs2CRP 和 SAA 水平在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期下呼吸道感染诊断中的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3930-3932.
- [4] Sack, G.J. (2018) Serum Amyloid A—A Review. *Molecular Medicine*, 24, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>

- [5] Abouelasrar, S.S., Gouwy, M., Van Damme, J., *et al.* (2021) The Turning Away of Serum Amyloid A Biological Activities and Receptor Usage. *Immunology*, **163**, 115-127. <https://doi.org/10.1111/imm.13295>
- [6] Zhang, Y., Zhang, J., Sheng, H., *et al.* (2019) Acute Phase Reactant Serum Amyloid A in Inflammation and Other Diseases. *Advances in Clinical Chemistry*, **90**, 25-80. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.01.002>
- [7] Liu, C. (2012) Serum Amyloid a Protein in Clinical Cancer Diagnosis. *Pathology and Oncology Research*, **18**, 117-121. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9459-7>
- [8] He, Y., Ma, C., Xing, J., *et al.* (2019) Serum Amyloid a Protein as a Potential Biomarker in Predicting Acute Onset and Association with In-Hospital Death in Acute Aortic Dissection. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1267-0>
- [9] Jasim, S.A., Mahdi, R.S., Bokov, D.O., *et al.* (2022) The Deciphering of the Immune Cells and Marker Signature in COVID-19 Pathogenesis: An Update. *Journal of Medical Virology*, **94**, 5128-5148. <https://doi.org/10.1002/jmv.28000>
- [10] Zhao, Y., Zhou, S. and Heng, C.K. (2007) Impact of Serum Amyloid A on Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor Expression and Activity in Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1645-1650. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.106.137455>
- [11] Beijer, E., Roodenburg-Benschop, C., Schimmelpennink, M.C., *et al.* (2021) Elevated Serum Amyloid a Levels Are Not Specific for Sarcoidosis but Associate with a Fibrotic Pulmonary Phenotype. *Cells*, **10**, Article No. 585. <https://doi.org/10.3390/cells10030585>
- [12] Abbas, A.A., Alghamdi, A., Mezghani, S., *et al.* (2022) Role of Serum Amyloid A as a Biomarker for Predicting the Severity and Prognosis of COVID-19. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 6336556. <https://doi.org/10.1155/2022/6336556>
- [13] Pieri, M., Ciotti, M., Nuccetelli, M., *et al.* (2021) Serum Amyloid A Protein as a Useful Biomarker to Predict COVID-19 Patients Severity and Prognosis. *International Immunopharmacology*, **95**, Article ID: 107512. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107512>
- [14] Fu, J., Huang, P.P., Zhang, S., *et al.* (2020) The Value of Serum Amyloid A for Predicting the Severity and Recovery of COVID-19. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 3571-3577. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9114>
- [15] 任成山, 王关嵩, 钱桂生. 慢性阻塞性肺疾病的成因及其治疗的困惑与希望[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(2): 127-141.
- [16] 支建刚. IL-6、SAA、PCT 在 COPD 伴肺炎患者中的表达意义[J]. 中国医学创新, 2019, 16(20): 134-138.
- [17] 叶武, 黄勃栋, 唐婷玉. 血清淀粉样蛋白 A 在老年慢性阻塞性肺疾病患者合并吸入性肺炎诊断和治疗效果监测中的价值[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 868-872.
- [18] 王月平, 袁开芬, 王应琼, 等. 外周血 SAA、NLR 及 BNP 对 COPD 合并肺部感染患者预后的评估价值[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(5): 579-583.
- [19] 江颖仪, 李德宪, 劳穗华, 等. 血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、超敏 C 反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(3): 453-458.
- [20] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 深圳市第三人民医院, 编辑委员会中国防痨杂志. 肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(4): 301-307.
- [21] Awoniyi, D.O., Teuchert, A., Sutherland, J.S., *et al.* (2016) Evaluation of Cytokine Responses against Novel Mtb Antigens as Diagnostic Markers for TB Disease. *Journal of Infection*, **73**, 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.036>
- [22] Jiang, T.T., Shi, L.Y., Wei, L.L., *et al.* (2017) Serum Amyloid A, Protein Z, and C4b-Binding Protein Beta Chain as New Potential Biomarkers for Pulmonary Tuberculosis. *PLOS ONE*, **12**, e173304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173304>
- [23] Kawka, M., Brzostek, A., Dzitko, K., *et al.* (2021) Mycobacterium Tuberculosis Binds Human Serum Amyloid A, and the Interaction Modulates the Colonization of Human Macrophages and the Transcriptional Response of the Pathogen. *Cells*, **10**, Article No. 1264. <https://doi.org/10.3390/cells10051264>
- [24] Ferrian, S., Manca, C., Lubbe, S., *et al.* (2017) A Combination of Baseline Plasma Immune Markers Can Predict Therapeutic Response in Multidrug Resistant Tuberculosis. *PLOS ONE*, **12**, e176660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176660>
- [25] Zhou, J., Sheng, J., Fan, Y., *et al.* (2018) Association between Serum Amyloid A Levels and Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Postgraduate Medical Journal*, **94**, 499-507. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136004>
- [26] Lin, H.Y., Tan, G.Q., Liu, Y., *et al.* (2019) The Prognostic Value of Serum Amyloid A in Solid Tumors: A Me-

- ta-Analysis. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0783-4>
- [27] du Plessis, M., Davis, T., Loos, B., *et al.* (2021) Molecular Regulation of Autophagy in a Pro-Inflammatory Tumour Microenvironment: New Insight into the Role of Serum Amyloid A. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **59**, 71-83. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.01.007>
- [28] Di Noia, V., D'argento, E., Pilotto, S., *et al.* (2021) Blood Serum Amyloid A as Potential Biomarker of Pembrolizumab Efficacy for Patients Affected by Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Overexpressing PD-L1: Results of the Exploratory "FoRECATT" Study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 1583-1592. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02788-1>
- [29] Wang, Y.S., Chang, H.J., Chang, Y.C., *et al.* (2013) Serum Amyloid a as a Predictive Marker for Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **85**, 791-797. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.06.018>
- [30] Vietri, L., D'alessandro, M., Bergantini, L., *et al.* (2020) Specificity of Serum Amyloid A as a Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Internal Medicine Journal*, **50**, 1571-1574. <https://doi.org/10.1111/imj.15113>
- [31] Bergantini, L., D'alessandro, M., Vietri, L., *et al.* (2020) Utility of Serological Biomarker' Panels for Diagnostic Accuracy of Interstitial Lung Diseases. *Immunologic Research*, **68**, 414-421. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09158-0>
- [32] Beijer, E., Roodenburg-Benschop, C., Schimmelpennink, M.C., *et al.* (2021) Elevated Serum Amyloid a Levels Are Not Specific for Sarcoidosis but Associate with a Fibrotic Pulmonary Phenotype. *Cells*, **10**, Article No. 585. <https://doi.org/10.3390/cells10030585>