

· 临床研究 ·

血清淀粉样蛋白 A1 水平预测急性心肌梗死的价值

闫朝晗^{1,2}, 孟赫禹^{1,2}, 陈艳秋^{1,2}, 孟欣^{1,2}, 王静茹^{1,2}, 孟繁波^{1,2}

1. 吉林大学中日联谊医院心内科, 吉林 长春 130033; 2. 吉林省心血管病研究所, 吉林 长春 130033

摘要: **目的** 探讨血清淀粉样蛋白 A1(SAA1)对急性心肌梗死(AMI)的预测价值。**方法** 选取吉林大学中日联谊医院 2017 年 9 月至 2019 年 4 月收治的 139 例 AMI 患者(AMI 组)和 146 名非冠状动脉粥样硬化性心脏病患者(对照组)为研究对象。采取酶联免疫吸附法测定血浆 SAA1 水平, logistic 回归分析 AMI 的独立影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA1 诊断 AMI 的价值。**结果** AMI 组 SAA1 水平低于对照组[2.62(2.08, 3.21) ng/mL vs 5.18(3.24, 8.27) ng/mL, $Z=10.169$, $P<0.05$]。SAA1 水平降低与高密度脂蛋白胆固醇、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞存在相关性($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示 SAA1 水平降低是 AMI 发生的独立危险因素($OR=0.468$, $95\%CI:0.355\sim0.618$, $P<0.01$)。ROC 曲线提示 SAA1 诊断 AMI 的截断值为 3.14 ng/mL, AUC 为 0.847, 敏感性和特异性分别为 76.1% 和 80.1%。**结论** AMI 患者血浆中 SAA1 蛋白水平降低, SAA1 水平或可作为 AMI 的独立预测指标。

关键词: 急性心肌梗死; 血清淀粉样蛋白 A1; 白细胞计数; 高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白 A1; 生物标志物
中图分类号: R541 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1852-05

Serum amyloid A1 protein in the prediction of acute myocardial infarction

YAN Zhaohan*, MENG Heyu, CHEN Yanqiu, MENG Xin, WANG Jingru, MENG Fanbo

* Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130033, China

Corresponding author: MENG Fanbo, E-mail: mengfanb@jlu.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of serum amyloid A1 (SAA1) in acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 139 patients with AMI and 146 patients with non coronary atherosclerotic heart disease admitted to the China-Japan Union Hospital of Jilin University from September 2017 to April 2019 were selected as the research objects. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of SAA1 in plasma. Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of AMI, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of SAA1 in the diagnosis of AMI. **Results** The level of SAA1 in the AMI group was lower than that in the control group [2.62 (2.08, 3.21) ng/mL vs 5.18 (3.24, 8.27) ng/mL, $Z=10.169$, $P<0.05$]. The decrease in SAA1 level was correlated with high-density lipoprotein cholesterol, white blood cell count, and neutrophils/lymphocytes. Multivariate logistic regression analysis showed that the decreased SAA1 level was an independent risk factor for AMI occurrence. The ROC curve indicated that the cut-off value of SAA1 for diagnosing AMI was 3.14 ng/mL, and the AUC was 0.847, and the sensitivity and specificity were 76.1% and 80.1%, respectively. **Conclusion** The plasma levels of SAA1 decrease in AMI patients, and SAA1 levels may serve as an independent predictor of AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction; Serum amyloid A1; White blood cell count; High density lipoprotein cholesterol; Apolipoprotein A-1; Biomarker

Fund program: Jilin Provincial Health Special Project (2018SCZ008)

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 是严重的缺血性心脏病, 每年死于心血管疾病的人数

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.017

基金项目: 吉林省直卫生专项项目(2018SCZ008)

通信作者: 孟繁波, E-mail: mengfanb@jlu.edu.cn

出版日期: 2023-12-20

中有一半以上死于心肌梗死。对临床怀疑 AMI 的患者,需要尽快诊断并开始再灌注治疗,直接经皮冠状动脉介入(PCI)治疗可显著降低 AMI 患者的死亡率,但与 PCI 相关的时间延迟可能会降低 PCI 的效果^[1]。因此,及时诊断、早期干预是改善 AMI 患者预后的必要条件^[2]。尽管临床上心肌肌钙蛋白、肌红蛋白和肌酸激酶被用于诊断 AMI^[3],但这些标志物对 AMI 的诊断特异性不高。循环肌钙蛋白升高的患者,除了见于 AMI,还发生于主动脉夹层、肺栓塞、心力衰竭、心肌炎、败血症和肾功能不全等众多疾病^[4];且肌钙蛋白检测为阴性,仍不能完全排除 AMI^[5]。近年来,有研究报道外周血分子标志物的异常表达有助于心血管疾病的诊断^[6-7]。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 1 在 AMI 患者中的含量与非冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)人群存在差异^[8]。SAA 是一个高度保守的急性期蛋白家族,主要在细胞因子刺激下由肝脏合成,在血管平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞和脂肪细胞中转录^[9],在急性期血浆中代替载脂蛋白 A1 (ApoA1)成为高密度脂蛋白的载脂蛋白^[10]。SAA1 在 AMI 中的作用研究较少,本研究拟通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定 AMI 患者血浆中 SAA1 水平变化,并分析其与其他实验室指标的相关性,探讨 SAA1 能否作为诊断 AMI 的新生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 9 月至 2019 年 4 月于吉林大学中日联谊医院心血管内科住院的 139 例 AMI 患者[包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)]为研究组,同期体检中心体检的非冠心病人群 146 例作为对照组。AMI 的诊断依据 2012 年欧洲心脏病学会《第三版心肌梗死定义》^[11]中定义的 1 型心肌梗死,在胸痛、心电图改变和心肌标志物改变基础上冠状动脉造影证实有明确的血管病变和冠状动脉主干(左、右)及其主干(回旋支、前降支)严重狭窄或闭塞。排除标准:缺血性失衡继发的心肌梗死、PCI 治疗或支架后血栓形成、冠状动脉搭桥术。所有研究对象均签署知情同意书。该项目已获得吉林大学中日联谊医院伦理委员会批准(2016WJW017)。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集和处理 本研究依靠前期蛋白质组学结果,筛选出差异常蛋白 SAA1。清晨取禁食的受试者外周血 6 mL,储存在含 EDTA 的 4 °C 抗凝管中,标本收集后 4 h 内提取血浆,3 000×g 离心 10 min,取上清-80 °C

保存,直到用 ELISA 法进行分析。

1.2.2 SAA1 水平测定 待测样本从-80 °C 冷冻转至室温平衡 60 min,根据说明书使用 SAA1 酶联免疫吸附测定试剂盒(上海酶联生物科技)测定 SAA1 浓度。按照说明书进行操作,12×8 微孔酶标板中设计标准品孔、空白孔和样品孔,标准品孔加入不同浓度标准品 50 μL,样品孔加入待测样品 50 μL(每组 3 个重复),各孔加入 50 μL HRP,避光孵育 60 min 后洗板 5 次,在每孔分别加入 50 μL 底物 A 和底物 B,37 °C 避光孵育 15 min,加入停止液,使用酶标仪在 450 nm 波长处测定 OD 值。

1.3 研究指标 详细记录研究对象的一般临床资料(包括年龄、性别、吸烟史、高血压史)与实验室指标[血糖、三酰甘油、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞(N/L)]。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件处理数据。符合正态分布的计量数据表示为 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用独立 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料使用例(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验。采用二元 logistic 回归分析 AMI 的独立危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA1 诊断 AMI 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 AMI 组的年龄、TC、血糖、WBC、N/L 高于对照组;HDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	AMI 组($n=139$)	对照组($n=146$)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	64(56,70)	53(50,59)	6.571	<0.001
性别[例(%)]				
男	91(65.47)	82(56.16)	2.584	0.108
女	48(34.53)	64(43.84)		
吸烟史[例(%)]	52(37.41)	45(30.82)	1.377	0.241
高血压史[例(%)]	46(33.09)	56(38.36)	0.858	0.354
血糖(mmol/L)	6.44(5.65,7.38)	6.33(6.10,6.56)	2.040	0.041
三酰甘油(mmol/L)	1.60(1.19,2.18)	1.57(1.12,2.30)	0.001	0.999
TC(mmol/L)	5.18(4.69,5.90)	4.73(4.22,5.47)	4.444	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.08(0.93,1.27)	1.19(1.03,1.37)	3.472	0.001
LDL-C(mmol/L)	3.08(2.49,3.83)	3.03(2.65,3.52)	0.703	0.482
WBC($\times 10^9/L$)	8.68(6.97,11.39)	5.54(4.58,6.80)	9.756	<0.001
N/L	4.12(2.59,7.26)	3.59(3.22,4.00)	2.076	0.038

注:本文是一项回顾性研究,存在部分数据缺失。

2.2 两组 SAA1 浓度比较 AMI 组患者血浆中 SAA1 浓度为 [2.62 (2.08, 3.21)] ng/mL, 对照组为 [5.18 (3.24, 8.27)] ng/mL, 两组比较差异有统计学意义 ($Z = 10.169, P < 0.001$)。

2.3 SAA1 浓度与其他指标的相关性分析 两组 SAA1 浓度、年龄、TC、HDL-C、血糖、WBC、N/L 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将患者分为老年组 (≥ 65 岁) 和低年龄组 (< 65 岁), 高 TC 组 (≥ 6.2 mmol/L) 和正常 TC 组 (< 6.2 mmol/L), 高血糖组 (≥ 7 mmol/L) 和正常血糖组 (< 7 mmol/L), 低 HDL-C 组 (≤ 1 mmol/L) 和正常 HDL-C 组 (> 1 mmol/L), 高 WBC 组 ($\geq 10 \times 10^9/L$) 和正常 WBC 组 ($< 10 \times 10^9/L$), 高 N/L 组 ($\geq 3\%$) 和正常 N/L 组 ($< 3\%$)^[12-15]。SAA1 浓度和 HDL-C、WBC、N/L 显著相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 AMI 的危险因素的多因素 logistic 分析 将表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量, 以是否患有 AMI 为因变量 (AMI 组 = 1, 对照组 = 0) 进行二元 logistic 回归, 采用向前 lr 方法进行变量筛选。单因素 logistic 回归结果显示, 所有指标均为患有 AMI 的相关因素。多因素 logistic 回归分析结果显示, 高龄 ($OR = 1.107, 95\% CI: 1.060 \sim 1.157, P < 0.01$)、高 WBC ($OR = 1.876, 95\% CI: 1.515 \sim 2.324, P < 0.01$) 为 AMI 发生的危险因素, SAA1 升高为 AMI 发生的保护因素 ($OR = 0.468, 95\% CI: 0.355 \sim 0.618, P < 0.01$)。

2.5 SAA1 指标敏感性和特异性检验 为评估 SAA1 作为 AMI 的诊断标志物的潜力, 采用 ROC 曲线进行分析, 明确新型标志物诊断 AMI 的应用价值。结果显示, SAA1 的 AUC 为 0.847。SAA1 的预测灵敏度和特异度分别为 0.761 和 0.801, 截断值为 3.14 ng/mL,

阳性预测值 80%, 阴性预测值 77%。可见 SAA1 可作为诊断 AMI 的可靠的、有潜力的生物标志物, 对 AMI 有很好的临床诊断价值。见图 1。

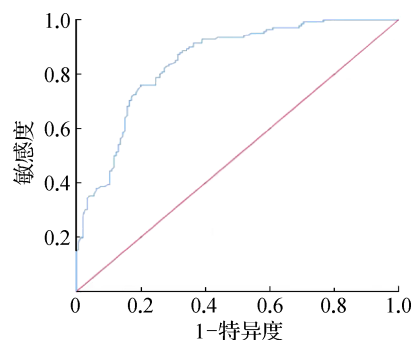


图 1 SAA1 对 AMI 预测价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the predictive value of SAA1 for AMI

3 讨论

本研究结果显示, SAA1 蛋白在 AMI 患者血浆中的浓度明显低于非冠心病人群对照组, 相对表达量是对照组的 0.51 倍。

脂蛋白代谢的改变和血管损伤是冠状动脉粥样硬化发病的重要环节, 冠状动脉粥样硬化中, 血浆中 SAA1 取代 ApoA1 成为 HDL 的载脂蛋白, 存在于血液循环的 HDL 上, SAA1 影响多种细胞类型 (包括白细胞、成纤维细胞和内皮细胞) 中炎症介质的表达, 也能诱导抗炎反应^[16]。此外, SAA1 还被证实参与了胆固醇代谢, 抑制免疫反应, 干扰血小板功能等^[9], 这些功能均与 AMI 相关, 可能会导致 AMI 的发生。

SAA1 蛋白水平降低与 AMI 的发生之间的病理生理机制尚未完全阐明, 可能涉及多种机制, 炎症反应可能是重要的一部分。SAA1 是 G 蛋白偶联甲酯受体 2 (FPR2) 的激动剂之一, 它介导了 SAA 诱导的 IL-9 释放, 而且通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 Akt 信号通路拯救中性粒细胞免于凋亡, 从而促进炎症反应^[17-19]。SAA 与 FPR2 的结合可能通过促进滑膜细胞增生和血管生成促进骨和软骨的破坏, 这也涉及与中性粒细胞类似的 P42/44 MAPK 和 Akt 信号通路^[20]。除 FPR2 外, 还发现了几种 SAA 受体, 包括清道夫受体 (scavenger receptor, SR-BI)^[21], 晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE)^[22], 和两种 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)。已有研究报道了 SAA1 可以作为 TLR2 的内源性激动剂, 这一发现在独立研究中得到证实^[23-25]。SAA1 结合 TLR2 可以激活 NF- κ B, 增强促炎和抗凋亡基因的表达, 同时 SAA1 也可以通过 TLR2 刺激 G-CSF 的产生, 这些功能和其他功

表 2 不同年龄、TC、血糖、HDL-C、WBC、N/L 水平的 SAA1 浓度比较 [ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 2 Comparison of SAA1 concentration at different ages, TC, blood glucose, HDL-C, WBC and N/L level [ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	SAA1 浓度	Z 值	P 值
年龄	≥ 65 岁	89 2.94(2.24, 4.41)	1.801	0.072
	< 65 岁	196 3.41(2.44, 6.13)		
TC	≥ 6.2 mmol/L	40 2.88(2.06, 4.51)	1.944	0.052
	< 6.2 mmol/L	244 3.40(2.43, 6.08)		
血糖	≥ 7 mmol/L	47 2.78(2.35, 3.74)	1.783	0.075
	< 7 mmol/L	237 3.44(2.40, 6.04)		
HDL-C	≤ 1 mmol/L	79 2.78(2.24, 4.83)	2.239	0.025
	> 1 mmol/L	194 3.51(2.45, 5.92)		
WBC	$\geq 10 \times 10^9/L$	53 2.47(2.10, 3.20)	5.164	< 0.001
	$< 10 \times 10^9/L$	223 3.64(2.54, 6.67)		
N/L	$\geq 3\%$	209 3.17(2.33, 5.32)	2.522	0.012
	$< 3\%$	67 3.47(2.65, 8.09)		

能参与了慢性炎症的发病机制^[26],可能对AMI的发生产生影响。

本研究发现AMI患者血浆中SAA1蛋白水平与WBC和N/L有关。WBC和N/L作为系统性炎症的指标,N/L已被证明对死亡、AMI和冠状动脉疾病的高风险有预测功能,在接受血管成形术的患者中,N/L是长期死亡率的独立预测因子^[27]。炎症可刺激冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定,导致AMI的发生^[28]。血浆中SAA被证实是刺激调节性T细胞(Treg)扩张的主要成分,Treg在免疫耐受中发挥重要作用^[29]。SAA1通过单核细胞依赖性和Treg固有的SOCS3相关途径诱导Treg增殖^[30],进一步限制炎症在局部组织外的扩散,这支持了SAA作为先天免疫和适应性免疫之间的中介作用及其在调节炎症反应中的重要作用,基线分析中,WBC和N/L在两组中差异有统计学意义,提示了炎症反应在AMI中的重要作用,SAA1蛋白在血浆中浓度下降,可能因为上述作用发生慢性和不能解决的炎症反应,最终导致了AMI的发生。

本研究还发现,AMI患者血浆中SAA1蛋白量与HDL-C水平相关。HDL-C保护动脉粥样硬化的主要功能之一是促进胆固醇逆向转运(RCT),炎症和代谢障碍可以将HDL-C转化为缺乏抗动脉粥样硬化特性的功能障碍形式。AMI患者的血浆SAA1与HDL-C相互作用,使HDL-C亚群富含溶血磷脂酰胆碱和磷脂酸两种促炎生物活性脂质,从而导致了胆固醇逆向转运和抗氧化活性的功能受损^[31],将HDL-C从一种保护性脂蛋白修饰为一种有害脂蛋白,这可能导致内皮功能障碍、血栓形成和氧化应激介导的高AMI风险。之前的一项研究中通过动物试验,提出急性炎症损害了HDL-C的功能^[32],在基线分析中,两组HDL-C差异有统计学意义,并与SAA1的差异表达有相关性,和上述文献中的结果相似。除了公认的降脂疗法,抗炎策略已被证实是在AMI的治疗中是有效的^[33-34]。

SAA1蛋白量的降低在肝细胞癌患者中可以预测肝细胞癌的不良预后,尤其在未感染肝炎病毒的患者中^[35]。SAA1的表达降低后,免疫评分也会降低,尤其是细胞毒性T细胞浸润降低。SAA1通过免疫破坏影响了肝癌,但是否在AMI中发挥相似作用还需进一步探讨。此外,SAA水平与凝血和静脉血栓栓塞密切相关,通过诱导红细胞凝集和血小板活化聚集在凝血中发挥直接作用,这可能是导致AMI发生的另一个机制^[36-37]。

尽管SAA1蛋白量下降和HDL-C,WBC与N/L相关,但在多因素二元logistic分析中,SAA1低表达是AMI

的独立危险因素,ROC曲线下面积为0.847,SAA1 \leq 3.14 ng/mL时,诊断AMI的阳性预测值为80%,敏感度和特异度分别为0.761和0.801,有良好诊断意义。AMI组年龄高于对照组,但与SAA1蛋白在血浆中含量低无相关性,logistic分析显示年龄是AMI的独立危险因素,高龄已经是AMI公认的危险因素之一,但临床上不能用作AMI的诊断指标。除SAA1蛋白浓度下降和年龄升高外,WBC在AMI组显著高于对照组,且和SAA1蛋白低表达存在相关性,WBC升高是AMI的危险因素,虽然AMI中随着炎症反应的发生导致白细胞上调,并可能影响了SAA1的表达,但白细胞的变化复杂且灵活,受多因素调控,所以外周血WBC的变化可能不是导致AMI的决定因素。因此,AMI患者血浆中SAA1含量可作为疾病初期筛查指标,加快临床诊断速度,及时治疗以达到改善预后的目的。此外,高龄、高WBC的患者可能更容易发生AMI。

综上所述,AMI患者血浆中SAA1蛋白水平显著低于非冠心病人群。血浆SAA1蛋白含量低与AMI相关,是AMI的独立危险因素。SAA1蛋白可能是AMI早期诊断的新的分子标志物。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.
- [2] Bajaj A, Sethi A, Rathor P, et al. Acute complications of myocardial infarction in the current era: diagnosis and management [J]. J Invest Med, 2015, 63(7): 844-855.
- [3] de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, et al. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room [J]. Circulation, 1995, 92(12): 3401-3407.
- [4] Welch TD, Yang EH, Reeder GS, et al. Modern management of acute myocardial infarction [J]. Curr Probl Cardiol, 2012, 37(7): 237-310.
- [5] Tilea I, Varga A, Serban RC. Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction-promises and challenges [J]. Diagnostics, 2021, 11(5): 881.
- [6] Meng HY, Wang X, Ruan JJ, et al. High expression levels of the SOCS3 gene are associated with acute myocardial infarction [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2020, 24(7): 443-450.
- [7] Tan BC, Liu M, Yang YS, et al. Low expression of PIK3C2A gene: a potential biomarker to predict the risk of acute myocardial infarction [J]. Medicine, 2019, 98(14): e15061.

- [8] Meng HY, Ruan JJ, Chen YQ, et al. Investigation of specific proteins related to different types of coronary atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 758035.
- [9] Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells; implications for serum amyloid A function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(8): 3186-3190.
- [10] Coetzee GA, Strachan AF, van der Westhuyzen DR, et al. Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3. Density, size, and apolipoprotein composition[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(21): 9644-9651.
- [11] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2551-2567.
- [12] Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health; impact on cardiovascular disease in older persons[J]. *Heart Fail Rev*, 2002, 7(1): 29-49.
- [13] Association AD. Standards of medical care in diabetes-2020 abridged for primary care providers[J]. *Clin Diabetes*, 2020, 38(1): 10-38.
- [14] 李勇, 赵水平, 叶平, 等. 中国血脂异常门诊患者调脂治疗一级和二级预防达标现状: DYSIS-China 亚组分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(8): 665-670.
Li Y, Zhao SP, Ye P, et al. Status of cholesterol goal attainment for the primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in dyslipidemia patients receiving lipid-lowering therapy: DYSIS-China subgroup analysis[J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(8): 665-670.
- [15] Lee BM, Cho Y, Kim JW, et al. Prognostic significance of sarcopenia in advanced biliary tract cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1581.
- [16] Murdoch CC, Espenschied ST, Matty MA, et al. Intestinal Serum amyloid A suppresses systemic neutrophil activation and bactericidal activity in response to microbiota colonization[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(3): e1007381.
- [17] Ye RD, Boulay F, Wang JM, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIII. nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family[J]. *Pharmacol Rev*, 2009, 61(2): 119-161.
- [18] He R, Sang HR, Ye RD. Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R[J]. *Blood*, 2003, 101(4): 1572-1581.
- [19] El Kebir D, Jo'zsef L, Khreiss T, et al. Aspirin-triggered lipoxins override the apoptosis-delaying action of serum amyloid A in human neutrophils; a novel mechanism for resolution of inflammation[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 616-622.
- [20] Lee MS, Yoo SA, Cho CS, et al. Serum amyloid A binding to formyl peptide receptor-like 1 induces synovial hyperplasia and angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8): 5585-5594.
- [21] Baranova IN, Vishnyakova TG, Bocharov AV, et al. Serum amyloid A binding to CLA-1 (CD36 and LIMPII analogous-1) mediates serum amyloid A protein-induced activation of ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9): 8031-8040.
- [22] Yan SD, Zhu HJ, Zhu AP, et al. Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis[J]. *Nat Med*, 2000, 6(6): 643-651.
- [23] 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.
- [24] O'Reilly S, Cant R, Ciecchomska M, et al. Serum amyloid A induces interleukin-6 in dermal fibroblasts via Toll-like receptor 2, interleukin-1 receptor-associated kinase 4 and nuclear factor- κ B[J]. *Immunology*, 2014, 143(3): 331-340.
- [25] Sun L, Zhu ZY, Cheng N, et al. Serum amyloid A induces interleukin-33 expression through an IRF7-dependent pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7): 2153-2164.
- [26] Chen MJ, Zhou HB, Cheng N, et al. Serum amyloid A1 isoforms display different efficacy at Toll-like receptor 2 and formyl peptide receptor 2[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(12): 916-923.
- [27] Ishizu T, Ishimitsu T, Kamiya H, et al. The correlation of irregularities in carotid arterial intima-media thickness with coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2002, 17(1): 1-6.
- [28] Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(1): 55-61.
- [29] Nguyen KD, Macaubas C, Truong P, et al. Serum amyloid A induces mitogenic signals in regulatory T cells via monocyte activation[J]. *Mol Immunol*, 2014, 59(2): 172-179.
- [30] Nguyen KD, Macaubas C, Nadeau KC, et al. Serum amyloid A overrides treg anergy via monocyte-dependent and treg-intrinsic, SOCS₃-associated pathways[J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3793-3798.
- [31] Rached F, Lhomme M, Camont L, et al. Defective functionality of small, dense HDL3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction; relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2015, 1851(9): 1254-1261.
- [32] Vaisar T, Tang CR, Babenko I, et al. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8): 1519-1530.
- [33] Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6): 1211-1221.
- [34] McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo[J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1135-1145.
- [35] Zhang W, Kong HF, Gao XD, et al. Immune infiltration-associated serum amyloid A1 predicts favorable prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(35): 5287-5301.
- [36] Page MJ, Thomson GJA, Nunes JM, et al. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3102.
- [37] Deguchi H, Elias DJ, Navarro S, et al. Elevated serum amyloid A is associated with venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(2): 358-359.