

血清淀粉样蛋白 A 在骨科领域中的应用

彭咲远 王启阳 高彦淳 冯勇 张长青

摘要 血清淀粉样蛋白 A(SAA)是一类急性相蛋白,主要与高密度脂蛋白结合而发挥作用。SAA 在机体多种组织内均有转录和表达,结合多种不同细胞因子,多途径参与并影响机体病理和生理过程。SAA 表达改变不仅出现在炎症性疾病中,更是出现在一些肿瘤等非炎症性疾病中。SAA 在多研究中被提及可以作为骨关节炎和骨肿瘤的生物标志物。尽管已有研究涉及 SAA 抑制破骨细胞分化和成骨分化刺激以及破坏骨与关节软骨,但炎症-骨代谢-脂代谢之间联系的建立以及其中病理生理机制尚不清楚。该文就 SAA 在骨科学领域中的应用作一综述。

关键词 血清淀粉样蛋白 A;高密度脂蛋白;急性炎症反应;骨科疾病;骨肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2019.02.010

血清淀粉样蛋白 A(SAA)属于由哺乳动物高度同源性多基因编码的急性相蛋白家族。这类蛋白由细胞因子诱导,主要在肝脏中合成并发挥作用。临床上 SAA 通常被认为是炎症指标。通常情况下,正常人体内 SAA 水平维持在 20~50 mcg/mL,然而在因感染、炎症、创伤等一系列病理生理活动引起的急性炎症反应(APR)后 24 h 内,其可升高近 1 000倍并在疾病恢复期迅速下降^[1-2]。在感染、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺病、肿瘤等多种疾病中,SAA 均被发现高表达。因其在炎症/非炎症性疾病中的高表达和多途径参与影响病理生理的能力,SAA 逐渐在骨科相关领域被研究发掘,甚至被认为有潜力成为特殊疾病的生物标志物。本文就 SAA 在骨科学领域中的应用作一综述。

1 SAA 基因与蛋白合成

SAA 基因转录表达的调控在不同机体、组织、细胞中均有所不同。早期 SAA 诱导升高是通过小鼠腹腔注射脂多糖(LPS)引起 APR。在此基础上,SAA 相关基因中 SAA1、SAA2 具有高度的哺乳动物同源性,而 SAA3 虽然与其有相似的基本结构,但序列不同。虽然 SAA 基因序列中多节段具有保守性,但 SAA 不同基因的转录和表达仍有所不同。SAA1、SAA2 是急性炎症基因,肝脏最初被认为是 SAA1、SAA2 蛋白合成的唯一场所。SAA 的表达在其他组织中也有发现。Wang 等^[3]研究发现,人胎膜细胞中 SAA 有合成表达。Sack 等^[4]研

究发现,SAA 在关节炎滑膜组织中有转录表达。Kovacevic 等^[5]研究发现,SAA1、SAA2 在成骨细胞中均有表达。Morizane 等^[6]研究发现,正常人表皮角质形成细胞(NHEK)和正常人皮肤成纤维细胞(NHDF)中均存在经核因子(NF)- κ B 介导 SAA 表达上调的现象。而 SAA 基因转录和蛋白合成也受到多因素影响和调控。Matsui 等^[7]研究发现,降钙素原相关肽通过白细胞介素(IL)-6 促进 SAA 在人肝细胞中的表达和合成。IL-6 在 APR 早期有较高表达,可结合 gp130,从而激活信号转导子和转录激活子(STAT)信号通路。Kumon 等^[8]研究发现,在地塞米松(非炎症)的刺激下,主动脉平滑肌细胞中 SAA1 蛋白表达上调。Sato 等^[9]研究发现,脂肪细胞因子信号通路激活引起的脂肪酸 β -氧化会抑制 SAA 表达。

2 SAA 结合受体

SAA 通过结合许多特定细胞表面受体发挥作用,如噬菌素作用、介导炎症以及影响脂质代谢等。既往研究认为 SAA 作为原始宿主防御系统的一部分能与传统 G 蛋白偶联受体相互作用,进一步研究发现 SAA 能诱导趋化活性和内钙释放,而趋化活性则表现为单核细胞与中性粒细胞迁移、黏附和渗透。关节炎患者中存在金属基质蛋白酶(MMP)表达。而 Ghasemi 等^[10]研究发现,当 SAA 表达下调时,MMP-1 的基因转录水平也相应下调。Migita 等^[11]和 Nurmi 等^[12]研究发现,SAA 可通过刺激 IL-1 前体(pro-IL-1)表达并激活类结节受体蛋白(NLRP)3 炎性小体来加工 pro-IL-1 并分泌成熟的

IL-1。O'Reilly 等^[13]和 Zhang 等^[14]研究发现, SAA 可以激活 Toll 样受体(TLR)2,从而促进 IL-6 在成纤维细胞中过表达及 IL-22 在上皮细胞中表达。El Kebir 等^[15]研究发现, SAA 可通过抑制细胞凋亡来延长中性粒细胞寿命,通过激活细胞外蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B(Akt)来抑制线粒体功能障碍和细胞凋亡蛋白酶(caspase)-3 活化,从而促进促凋亡蛋白(Bad)磷酸化,而这一发现也证明了 SAA 可以延长中性粒细胞参与炎症反应的时间。Zhang 等^[16]研究发现, SAA 可激活 ERK1/2 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,从而在促进血管平滑肌细胞(VSMC)表型转换中发挥重要作用。SAA 通过与不同受体结合激活不同信号通路,在各种炎症细胞中均有不同作用,而急慢性炎症的核心都是 SAA 引起的病理生理学改变,这也为骨科多领域疾病的发生机制提供了可能性。

3 SAA 与脂代谢

最初, SAA 的研究主要聚焦于其与脂代谢的关系。SAA 表面的 95% 均有亲脂性受体,特别是对于高密度脂蛋白(HDL)有很好的亲和性。类风湿关节炎患者血清游离脂肪酸中 SAA 水平可达到 10~40 mcg/mL。Blank 等^[17]研究发现,肥胖是 SAA 表达升高进而引起全身多器官淀粉样变的重要因素。Wu 等^[18]研究发现,高脂饮食可促进 SAA 水平升高,从而增加脂肪组织、肝脏和肌肉中肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达。Shen 等^[19]研究发现,清道夫受体(SR)-B1 作为一种高密度脂蛋白受体,在脂肪生成组织中大量表达,通过 SAA 在多种代谢过程中发挥作用,参与动脉粥样硬化、炎症、丙肝病毒感染等的发病机制。Shridas 等^[20]研究发现, HDL 可抑制 SAA 介导的炎性小体 NLRP3 激活,从而抑制活性氧生成。van der Westhuyzen 等^[21]研究发现, HDL3 更倾向于与 SAA 结合,且 HDL3 中载脂蛋白的含量会发生改变,从而使 SAA 与载脂蛋白 A1 的比例趋近于 10:1。Amaral 等^[22]研究发现,血清 SAA 浓度与体内脂肪沉积厚度呈正相关,而体内脂肪沉积更易引起关节损伤,即更易发生慢性退行性关节损伤和骨关节炎。既往研究认为,在急性感染或炎症反应期 SAA 从巨噬细胞中动员胆固醇,同时巨噬细胞释放类似 IL-1、IL-6 和 TNF 的细胞因子,从而引起 APR,随后 SAA 改变 HDL 的组成。这些 SAA 与脂代谢的相关发现也在一定程度上解释了 SAA 在疾病中的多样性。

4 SAA 与骨肿瘤

SAA 作为淀粉样变的前体蛋白,可影响胆固醇代谢、促进钙离子动员和信号级联反应。此外,在诸多非肝源性恶性肿瘤中均可发现 SAA 水平上升。Nishie 等^[23]研究发现,肾癌淋巴区和癌变区均存在 SAA 水平升高。McLean 等^[24]通过建立动物模型发现,血清 SAA 水平与肿瘤负荷也密切相关。Howard 等^[25]研究认为, SAA 水平标志着肿瘤进程,并提出 SAA 可作为特别肿瘤类型的生物标志物。Li 等^[26]研究发现,骨肉瘤(OS)患者血清中 SAA 水平明显高于骨软骨瘤患者,并认为 SAA 可作为 OS 高危患者早期诊断的生物标志物。Wan-Ibrahim 等^[27]对多形性肉瘤(PS)、软骨肉瘤(CS)、OS 和健康受试者血清蛋白组学进行研究,发现 PS、CS 和 OS 组患者血清 SAA 水平明显高于健康受试者,此外高侵袭性的 PS 和 OS 患者 SAA 水平较高,而侵袭性较弱的 CS 患者 SAA 水平则无明显升高。Flores 等^[28]研究认为, SAA 可作为 OS 预后评估的生物标志物,高水平 SAA 和低水平趋化因子 CXCL4 提示 OS 预后较差。Ren 等^[29]研究发现, SAA 通过类甲酰胺受体(FPRL)-1/ERK/ α v β -3 信号通路调控 OS 细胞的迁移和侵袭。Lee 等^[30]研究发现, SAA 经由炎性滑膜组织产生,可促进滑膜组织增生和血管新生,从而引起骨和软骨破坏和丢失。Le 等^[31]研究发现,在膀胱癌骨转移患者血清中特异蛋白簇为 SAA 亚型,同时识别骨转移的灵敏度为 89.5%。Vallon 等^[32]研究发现,软骨细胞也可在细胞因子的诱导下使 SAA1 转录,引起 MMP 水平上调,最终导致肿瘤侵袭、转移和血管生成。

5 SAA 与骨关节炎

SAA 作为在炎症急性期高表达的蛋白,在关节炎滑膜组织中也有转录和表达,从而在类风湿关节炎、骨关节炎等中发挥独特作用。Ludwig 等^[33]研究发现,血清和滑膜中 SAA 水平升高对关节滑膜炎和关节炎的诊断有辅助作用。Garner 等^[34]研究发现,继发于交叉韧带损伤后的骨关节炎患者血清中 SAA 水平明显升高。Rogier 等^[35]研究发现,肠道微生物群的消除会降低肠道和滑膜组织中 SAA 表达,从而特异性地减少 Th17 细胞并缓解关节炎严重程度。Yoshizaki^[36]研究发现,阻断 IL-6 可减少 SAA 在类风湿关节炎发病过程中的淀粉样变化。Cunnane 等^[37]研究发现,骨关节炎早期患者 SAA 水平升高预示骨质破坏。Hong 等^[38]研究发

现, SAA 在类风湿关节炎患者血清中有明显升高, 且阻断 p38 MAPK 信号通路可抑制 SAA 诱导的细胞增殖、迁移和血管生成。Kim 等^[39]研究发现, SAA 可激活活化 T 细胞核因子(NFAT)5 介导的巨噬细胞迁移, 从而加重类风湿关节炎。Vermeij 等^[40]研究发现, 抑制 SAA3 作为启动子的 IL-10 基因, 可明显减少滑膜炎和软骨蛋白多糖消耗。Wang 等^[41]研究发现, SAA 与 C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)均有较好的相关性并能作为强直性脊柱炎的活动标记物, 同时循环中高水平的 SAA 是疾病活动的诱发指标。Zwolak 等^[42]研究发现, 在血清 SAA 水平改善的同时, 非特异性炎症及全身疾病的活动性也会出现改善, 从而使膝关节积液复发患者症状有所改善。Hirai 等^[43]研究发现, 在细菌感染引起的炎症中, SAA 水平与炎症引起的骨缺损程度状态呈正相关, 进一步研究发现 SAA1、SAA2 和 SAA3 基因敲除的小鼠炎症病变程度存在明显衰减。Benec 等^[44]研究发现, SAA 水平升高及其引起的淀粉样变可能与慢性骨髓炎和假体周围感染具有一定相关性。Mani^[45]研究发现, SAA 纤维沉积引起的继发淀粉样变可能与关节内感染、慢性骨髓炎具有一定相关性。Jiang 等^[46]研究发现, SAA 联合血清 IL-6、ESR 和 TNF- α 水平检测, 可在一定程度上预估慢性骨髓炎的发生。

6 SAA 在骨科其他领域的研究

SAA 除了在骨肿瘤和骨关节炎中有其独特作用外, 因其在免疫、脂代谢中的作用, 在骨科其他领域也有许多研究潜力。Kim 等^[47]研究发现, 炎症条件下 SAA 通过刺激 TLR2 来抑制骨髓巨噬细胞向破骨细胞分化, 维持了巨噬细胞在宿主防御上的功能。Oh 等^[48]研究发现, SAA 可抑制核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)信号通路, 促进 MafB 表达并阻断细胞内三磷酸腺苷(ATP)释放, 从而抑制破骨细胞前体融合。这些发现为 SAA 在骨形成过程中的抑制作用提供了新角度, 并提示 SAA 是一种重要的内源性调制器, 可调节骨稳态。Abdu-Allah 等^[49]和 Feng 等^[50]研究认为, SAA1 基因多态性(rs12218)的 TT 型与骨质疏松症、血脂水平改变均密切相关。Choudhary 等^[51]研究发现, SAA 抑制甲状旁腺素(PTH)刺激骨髓间充质干细胞向成骨分化, 并认为 SAA 可作为增强 PTH 治疗骨质疏松的药物新靶点。Tharwat 等^[52]研究发现, 电刺激

除了会引起急性相反应表现(即 SAA 升高)外, 还会引起骨钙素血清浓度升高。Jacobsen 等^[53]研究发现, IL-1、IL-6 和 TNF- α 均可刺激关节软骨细胞和成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)中 SAA 的 mRNA 表达上调。当暴露在 SAA 中时, 软骨细胞中 MMP-1、MMP-3 表达上调, 而软骨源性视黄酸敏感蛋白表达下调, FLS 中 MMP-3 表达上调。Turlo 等^[54]研究发现, 运动损伤尤其是骨与肌腱损伤会引起 SAA 水平上升, 并认为 SAA 可作为运动损伤的生物标志物。Thaler 等^[55]研究发现, 同型半胱氨酸(Hcy)能促进 SAA3 在成骨细胞中表达, 从而导致胶原交联减少, 进而引起骨细胞外基质(ECM)质量降低, 为高同型半胱氨酸血症与骨质疏松性骨折的相关性提供了有力的证据。

7 展望

尽管 SAA 尚未完全阐明, 但因其进化上的保守性和生物合成的动态控制性, 一直以来在生物学上都占重要地位。SAA 的基因和蛋白以及相关细胞因子和趋化因子的稳定性、进化保守性也促使 SAA 参与 APR 的原始病理生理反应过程。SAA 也为复杂的细胞网络与蛋白介导的炎症反应建立了联系。目前基础研究领域中 SAA 的主要研究在于其对于炎症和脂肪代谢的相关影响, 而在骨科学领域中 SAA 作为骨肿瘤的生物标志物的研究相对主流。SAA 在多研究中被提及可以作为骨关节炎和骨肿瘤的生物标志物。尽管目前已有研究涉及 SAA 抑制破骨细胞分化和成骨分化刺激以及破坏骨与关节软骨, 但炎症-骨代谢-脂代谢之间联系的建立以及其中病理生理机制尚不清楚。通过揭示 SAA 基因表达、蛋白合成、相关受体及其在脂代谢和骨科相关疾病中的作用, 可为骨科疾病病理生理机制研究、特殊疾病早期诊断和预后判断、针对 SAA 基因靶点的治疗药物开发提供新的思路和手段。

参考文献

- [1] Kushner I. The phenomenon of the acute phase response[J]. Ann N Y Acad Sci, 1982, 389: 39-48.
- [2] Yoo JY, Desiderio S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(3): 1157-1162.
- [3] Wang YW, Wang WS, Wang LY, et al. Extracellular matrix remodeling effects of serum amyloid A1 in the human amnion: implications for fetal membrane rupture[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(1): e13073.

- [4] Sack GH Jr, Zink MC. Serum amyloid A gene transcription in synovial cells during retroviral arthritis[J]. *Am J Pathol*, 1992, 141(3): 525-529.
- [5] Kovacevic A, Hammer A, Stadelmeyer E, et al. Expression of serum amyloid A transcripts in human bone tissues, differentiated osteoblast-like stem cells and human osteosarcoma cell lines[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(3): 994-1004.
- [6] Morizane S, Kajita A, Mizuno K, et al. Toll-like receptor signalling induces the expression of serum amyloid A in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(1): 40-46.
- [7] Matsui S, Yamane T, Kobayashi-Hattori K, et al. Calcitonin gene-related peptide upregulates serum amyloid A synthesis through activation of interleukin-6 [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(10): 2151-2153.
- [8] Kumon Y, Suehiro T, Faulkes DJ, et al. Transcriptional regulation of serum amyloid A1 gene expression in human aortic smooth muscle cells involves CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBP) and is distinct from HepG2 cells[J]. *Scand J Immunol*, 2002, 56(5): 504-511.
- [9] Sato M, Tokuji Y, Yoneyama S, et al. Effect of dietary Maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on plasma cholesterol and hepatic gene expression in cholesterol-fed mice[J]. *J Oleo Sci*, 2013, 62(12): 1049-1058.
- [10] Ghasemi S, Sardari K, Mirshokraei P, et al. In vitro study of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 13 and serum amyloid A mRNAs expression in equine fibroblast-like synoviocytes treated with doxycycline[J]. *Can J Vet Res*, 2018, 82(2): 82-88.
- [11] Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Serum amyloid A induces NLRP-3-mediated IL-1 β secretion in neutrophils[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96703.
- [12] Nurmi K, Virkanen J, Rajamaki K, et al. Ethanol inhibits activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in human macrophages: a novel anti-inflammatory action of alcohol[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78537.
- [13] O'Reilly S, Cant R, Ciechomska 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.
- [14] Zhang G, Liu J, Wu L, et al. Elevated expression of serum amyloid A 3 protects colon epithelium against acute injury through TLR2-dependent induction of neutrophil IL-22 expression in a mouse model of colitis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1503.
- [15] El Kebir D, Jozsef 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.
- [16] 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, 2017: 4941379.
- [17] 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.
- [18] Wu Y, Wu T, Wu J, et al. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet[J]. *J Endocrinol*, 2013, 219(3): 195-204.
- [19] Shen WJ, Asthana S, Kraemer FB, et al. Scavenger receptor B type 1: expression, molecular regulation, and cholesterol transport function[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7): 1114-1131.
- [20] Shridas P, De Beer MC, Webb NR. High-density lipoprotein inhibits serum amyloid A-mediated reactive oxygen species generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34): 13257-13269.
- [21] van der Westhuyzen DR, Cai L, de Beer MC, et al. Serum amyloid A promotes cholesterol efflux mediated by scavenger receptor B-I[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(43): 35890-35895.
- [22] Amaral LA, Marchiori M, Moraes BS, et al. Relationship between adiposity, energy profile, inflammatory proteins and osteoarticular lesions in young horses on different rearing systems[J]. *Pesq Vet Bras*, 2017, 37(2): 115-120.
- [23] Nishie A, Masuda K, Otsubo M, et al. High expression of the Cap43 gene in infiltrating macrophages of human renal cell carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(7): 2145-2151.
- [24] McLean M, Wallace HL, Sharma A, et al. A BALB/c murine lung alveolar carcinoma used to establish a surgical spontaneous metastasis model [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21(4): 363-369.
- [25] Howard BA, Wang MZ, Campa MJ, et al. Identification and validation of a potential lung cancer serum biomarker detected by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight spectra analysis[J]. *Proteomics*, 2003, 3(9): 1720-1724.
- [26] Li Y, Dang TA, Shen J, et al. Identification of a plasma proteomic signature to distinguish pediatric osteosarcoma from benign osteochondroma[J]. *Proteomics*, 2006, 6(11): 3426-3435.
- [27] Wan-Ibrahim WI, Ashrafzadeh A, Singh VA, et al. Contrasting increased levels of serum amyloid A in patients with three different bone sarcomas: an indicator of tumor malignancy? [J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(17-18): 2328-2337.
- [28] Flores RJ, Kelly AJ, Li Y, et al. The prognostic significance of circulating serum amyloid A and CXCL12 chemokine ligand 4 in osteosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12): e26659.
- [29] Ren P, Sun D, Xin D, et al. Serum amyloid A promotes osteosarcoma invasion via upregulating α v β 3 integrin[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 3106-3112.
- [30] 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.
- [31] Le L, Chi K, Tyldesley S, et al. Identification of serum amyloid a as a biomarker to distinguish prostate cancer patients with bone lesions[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(4): 695-707.
- [32] Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases[J]. *J Immunol*, 2001, 166(4): 2801-2807.
- [33] Ludwig EK, Brandon Wiese R, Graham MR, et al. Serum and synovial fluid serum amyloid A response in equine models of synovitis and septic arthritis[J]. *Vet Surg*, 2016, 45(7): 859-867.
- [34] Garner BC, Kuroki K, Stoker AM, et al. Expression of proteins in serum, synovial fluid, synovial membrane, and articular cartilage samples obtained from dogs with stifle joint osteoarthritis secondary to cranial cruciate ligament disease and dogs without stifle joint arthritis[J]. *Am J Vet Res*, 2013, 74(3): 386-394.
- [35] Rogier R, Evans-Marin H, Manasson J, et al. Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15613.
- [36] Yoshizaki K. Mechanism of effectiveness of IL-6 blockade for reduction of SAA production and amyloid a deposition in AA amyloidosis patients with RA[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(Suppl 10): S645-S646.
- [37] Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al. Serum amyloid A and the development of joint damage in patients with early inflammatory arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 1999, 42(9): S346-S346.
- [38] Hong C, Shen C, Ding H, et al. An involvement of SR-BI mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Mol Immunol*, 2015, 66(2): 340-345.
- [39] Kim YM, Kim D, Yoo SA, et al. Serum amyloid a aggravates rheumatoid arthritis by activating NFAT5-mediated migration of macrophages [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(Suppl 10): 286.
- [40] Vermeij EA, Broeren MG, Bennink MB, et al. Disease-regulated local IL-10 gene therapy diminishes synovitis and cartilage proteoglycan depletion in experimental arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2084-2091.
- [41] Wang YQ, Fan SP, Dai ML, et al. Diagnostic efficiency of Serum amyloid A in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(9): 2518.
- [42] Zwolak R, Majdan M. Methods of efficacy assessment of the knee joint radiosynoviorthesis- personal experience[J]. *Wiad Lek*, 2018, 71(1 pt 1): 10-16.
- [43] Hirai K, Furusho H, Kawashima N, et al. Serum amyloid A contributes to chronic apical periodontitis via TLR2 and TLR4[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(1): 117-125.
- [44] Benech N, Lustig S, Chidiac C, et al. Chronic and severe prosthetic joint infection complicated by amyloid A amyloidosis with renal and bladder impairment[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, pii:bcr-2017-223491.
- [45] Mani D. Secondary amyloidosis associated with heroin use and recurrent infections; a case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 37: 38-41.
- [46] Jiang N, Qin CH, Hou YL, et al. Serum TNF-alpha, erythrocyte sedimentation rate and IL-6 are more valuable biomarkers for assisted diagnosis of extremity chronic osteomyelitis[J]. *Biomarkers Med*, 2017, 11(8): 597-605.
- [47] Kim J, Yang J, Park OJ, et al. Serum amyloid A inhibits osteoclast differentiation to maintain macrophage function [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(4): 595-603.
- [48] Oh E, Lee HY, Kim HJ, et al. Serum amyloid A inhibits RANKL-induced osteoclast formation[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e194.
- [49] Abdu-Allah AM, Tarhouny SA, Baghdadi HH. Serum amyloid a gene polymorphism and its association with lipid profile in Saudi females with osteoporosis[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5): 1124-1129.
- [50] Feng ZP, Li XY, Jiang R, et al. Associations of SAA1 gene polymorphism with Lipid levels and osteoporosis in Chinese women[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 39.
- [51] Choudhary S, Santone E, Yee SP, et al. Continuous PTH in male mice causes bone loss because it induces serum amyloid A[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(7): 2759-2776.
- [52] Tharwat M, Al-Sobayil F. Influence of electro-ejaculator on serum concentrations of acute phase proteins and bone metabolism biomarkers in male dromedary camels (*Camelus dromedarius*) [J]. *J Appl Ani Res*, 2018, 46(1): 1226-1232.
- [53] Jacobsen S, Ladefoged S, Berg LC. Production of serum amyloid A in equine articular chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes treated with proinflammatory cytokines and its effects on the two cell types in culture[J]. *Am J Vet Res*, 2016, 77(1): 50-58.
- [54] Turlo A, Cywinska A, Czopowicz M, et al. Post-exercise dynamics of serum amyloid A blood concentration in thoroughbred horses classified as injured and non-injured after the race[J]. *Res Vet Sci*, 2015, 100: 223-225.
- [55] Thaler R, Zwerina J, Rumpler M, et al. Homocysteine induces serum amyloid A3 in osteoblasts via unlocking RGD-motifs in collagen[J]. *FASEB J*, 2013, 27(2): 446-463.

(收稿:2018-11-14)

(本文编辑:李圆圆)