



血清淀粉样蛋白 A1(SAA1)与肿瘤疾病发展的综述

唐发亮

(川北医学院第二临床医学院, 四川, 南充 637000)

摘要: 血清淀粉样蛋白 A1 (SAA1) 是血清淀粉样蛋白 A 家族的其中一种蛋白, 其本质属于一种载脂蛋白。另外 SAA1 还是一种急性期蛋白, 在炎症和组织损伤反应中高度表达。这种蛋白可能是某些肿瘤的潜在生物标志物。在 SAA1 与肿瘤发展的关系方面, 目前许多研究者对此进行了深入的实验研究和理论探索, 目的旨在为一些肿瘤疾病的诊断提供新的思路, 本文就近些年来对 SAA1 与肿瘤发展的研究进展加以综述。

关键词: 血清淀粉样蛋白 A1, 肿瘤

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 是一种急性期主要的蛋白之一, 主要在肝脏中产生, 而据报道其肝外合成可以在皮肤、动脉粥样硬化病变组织、滑膜组织、脂肪细胞和平滑肌细胞^[1-5]中产生。SAA1 该基因编码的血清淀粉样蛋白 A1 是血清淀粉样蛋白 A 家族的一种载脂蛋白。SAA1 在炎症和组织损伤反应中高度表达, 同时也有助于高密度脂蛋白 (HDL) 代谢和维持胆固醇稳态^[6,7]。SAA1 对炎症感染诊断的敏感性优于 C-反应蛋白, 在结核病、麻风病、克罗恩病、类风湿性关节炎等多种疾病的诊断中得到证实^[8-10]。这种蛋白也可能是某些肿瘤的潜在生物标志物, 肾癌、胰腺癌、胆管癌、肝细胞肝癌、乳腺浸润癌等癌症。SAA1 在人体内的表达水平能否成为这些癌症的一个生物学指标, 诸多学者进行了深入的实验研究和理论探索, 目的旨在为一些肿瘤疾病的诊断提供新的思路, 本文就近些年来对 SAA1 与肿瘤发展的研究进展加以综述。

1. 肝细胞肝癌 (HCC)

肝细胞癌 (HCC) 是肝脏恶性肿瘤中最常见的, 约占 90%, HCC 的致死率相当高。超过 80% 的 HCC 出现于肝硬化患者, 这表明肝硬化患者是肝癌的主要风险组, 我们可以通过筛选

高危人群,如检测肝硬化患者体内的生物标记物从而实现小肿瘤的早期发现以及切除,进而提高患者生存率^[11]。现目前最常用的肝癌筛选生物学指标是甲胎蛋白 AFP,当 AFP \geq 400ng/ml 时,则需警惕 HCC 的可能,但其敏感性和特异性分别为 40-65%和 76-96%。因此我们需要筛选出新的 HCC 生物标志物以提高肝癌诊断的准确性。SAA1 是众所周知的急性期反应物,有研究表明,与健康个体相比,它们的血清水平在 HBV 相关的 HCC 患者中被下调^[12]。其较低表达代表预后较差,尤其是在未感染肝炎病毒的患者中,提示免疫信号通路可能参与了 SAA1 介导的 HCC 进展^[13]。分子机制探索也证实了 SAA1 与免疫耐受之间的密切关联。总之,HCC 中 SAA1 的表达水平降低可能是 HCC 治疗的候选靶点,尤其是在抗肿瘤免疫治疗的实践中。有研究数据表明,HCC 患者中 SAA1 低表达组的中位生存时间明显比 SAA1 高表达组短^[13],这一结果表明 HCC 中 SAA1 水平的降低可以作为 HCC 患者预后是否良好的一种生物标志物。

2. 胰腺导管腺癌 (PDAC)

在胰腺癌的几种病理类型中,胰腺导管腺癌 (PDAC) 属于最常见的一种,占 90%,PDAC 同时也是全世界与癌症相关死亡的第三大原因。相关研究表明,PDAC 患者中 SAA1 阳性组和 SAA1 阴性组在年龄、性别、淋巴结是否转移、T 分期哪一期、组织学分级、血清 CA19-9 浓度或围手术期化疗状态方面没有显著差异^[14],而在中位生存时间上,两组存在着明显的差异,阴性组的中位 OS 是达不到阳性组的水平的。胰腺癌细胞会诱导脂肪细胞发生显著变化,导致它们去分化和纤维化转变为癌症相关脂肪细胞 (CAA),而通过上调胰腺癌细胞中的 SAA1 水平,胰腺癌细胞的迁移侵袭能力和化学抗性得到了增强,并且促进了细胞上皮间质转化 (EMT)。最近, Djurec 及其同事报告称,通过实时 PCR 测定, SAA1 mRNA 在人癌症相关成纤维细胞 (CAF) 和胰腺癌细胞中表达^[15]。相关实验数据也表明, SAA1 蛋白在 PDAC 组织的胰腺癌细胞中表达, SAA1 在癌细胞周围的 CAF 中也弱表达。由于 SAA1 是一种分泌蛋白, SAA1 似乎在 PDAC 组织的微环境中起着关键作用,促进胰腺癌的进展,导致预后不良,所以 SAA1 可能是手术后预后不良的潜在生物标志物,也是针对胰腺癌细胞和胰周脂肪之间相互作用的新型治疗策略的基础^[14]。

3. 胃癌 (SC)

胃癌 (SC) 是常见的消化道恶性肿瘤,胃癌早我国的预后性及生存率较差,近年来有相关研究表明 SAA1 水平在胃癌患者的血清水平中呈升高状态。谌秋华及其同事通过 ELISA 方法检测胃癌患者及健康体检者血清中 SAA1 的表达水平,结果表明在胃癌组患者的血清 SAA1 水平是显著高于健康体检者的,并且胃癌患者中 SAA 的表达含量与肿瘤分期、位置、淋巴结转移相关, SAA1 可有效影响胃癌细胞活力及侵袭能力,抑制 SAA1 的表达可能会抑制胃癌病程^[16]。

4. 三阴性乳腺癌 (TNBC)

乳腺癌 (BC) 是女性最常见的一种恶性肿瘤, 发病率在我国越来越高。BC 分为四种分子分型, 分别是管腔 A 型(LA)、管腔 B 型(LB)、富含人类表皮生长因子受体 2 型(HER2) 和基底细胞型(BL) 乳腺癌^[17-20]。而三阴性乳腺癌(TNBC) 是指雌激素受体(ER) 阴性、孕激素受体(PR) 阴性和 HER2 阴性的乳腺癌, TNBC 的异质性最强, 属于基底细胞型乳腺癌^[21]。有研究表明, 与其他 BC 分型相比, TNBC 中 SAA 和促炎细胞因子的相互作用增强, 可以导致炎症性肿瘤环境, 然后促进癌症进展和提高死亡率, 在急性期蛋白的表达谱中, SAA1 和 SAA2 正在成为 TNBC 的新型生物标志物^[22]。SAA1 在乳腺癌细胞和肿瘤相关巨噬细胞中表达, 并且其表达的水平高低与肿瘤疾病的无复发生存率相关^[23]。SAA1 的表达受促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6 和 TNF) 的限制性调节, 因为 IL1A、IL1B、IL8/CXCL8 和 IL32 在 TNBC 中高表达, 这些细胞因子可以直接参与 TNBC 中 SAA1 的上调^[22, 24]。SAA、IL-1 和 IL8/CXCL8 之间的相互关系可能是 TNBC 侵袭性的主要驱动因素, 而 SAA1 通过 TLR4 介导的 NF- κ B 信号在人骨髓间质干细胞中诱导 IL-8/CXCL8 产生^[25], 相关实验数据也证明了这一点。所以 IL-1 诱导的 SAA1 水平上调可以在 TNBC 中诱发促炎性肿瘤微环境, 从而导致 TNBC 的侵袭性和更高的死亡率。

5. 肾透明细胞癌(ccRCC)

肾透明细胞癌(ccRCC) 属于肾细胞癌(RCC) 病理类型中最常见的一种, 大约占肾细胞癌的 70%-80%。肾透明细胞癌(ccRCC) 在临床上分为四种类型, 分别是局限性 ccRCC(L-ccRCC)、局部晚期 ccRCC(LA-ccRCC) 和转移性 ccRCC(M-ccRCC)。近期有相关实验发现, 肿瘤组织中的 SAA1 表达在 mRNA 水平和蛋白质水平上调, 并且 SAA1 的 mRNA 表达在较晚的肿瘤阶段中明显增加, 但在早期肿瘤阶段没有呈增加或下降趋势。这些结果表明, SAA1 mRNA 表达升高以及蛋白质水平上调可预测晚期肿瘤阶段, 而 SAA1 高表达主要发生在晚期和转移性 ccRCC 患者中^[26]。因此 SAA1 作为晚期和转移性 ccRCC 的诊断和预后标志物具有巨大的潜力, 而靶向 SAA1 疗法也为晚期和转移性 ccRCC 患者提供了一种新的治疗方法和策略。

6. 口腔鳞状细胞癌(OSCC)

口腔鳞状细胞癌(OSCC) 的发病率正在逐年增加, 由于它的高转移性和复发率, 现在 OSCC 是癌症相关死亡的主要原因之一。吸烟、饮酒、咀嚼槟榔和人乳头瘤病毒(HPV) 感染是全球范围内发生 OSCC 的常见危险因素, 而习惯性咀嚼槟榔被认为是南部和东南部亚洲国家口腔癌和口腔粘膜疾病的重要危险因素^[27-31]。而槟榔中的主要生物碱槟榔碱经过研究发现, 槟榔碱是导致 OSCC 最重要的一种致癌物质^[32], 而多种炎症细胞因子, 如 SAA1、IL-6、IL-36G 和 CCL-2, 均在槟榔碱诱导下于 OSCC 细胞中上调, 在这些炎症细胞因子中, SAA1

上调高度是最高的^[33]。相关研究表明槟榔碱通过增加炎症因子的分泌，尤其是 SAA1 的分泌，来促进 OSCC 细胞的迁移和侵袭。SAA1 水平下调明显逆转了体外槟榔碱诱导的 OSCC 细胞增强的迁移和侵袭能力以及间充质形态变化，并且在槟榔碱诱导的 OSCC 细胞中下调 SAA1 后，间充质标志物的表达也随之降低。所以，该研究表明，SAA1 可能是槟榔相关 OSCC 的潜在治疗靶点。

7. 结语与展望

SAA1 作为一种急性期蛋白，它不仅可以在某些炎症感染疾病中作为一种辅助诊断指标，也可以成为一些恶性肿瘤的生物标志物。在这些恶性肿瘤中，通过人体内一些特殊的机制使得 SAA1 的表达水平下调或者升高，从而导致肿瘤的进展，但是我们也可以通过这些机制使 SAA1 成为新的治疗靶点。目前，我们对于 SAA1 的相关机制只是有了一个初步的了解，还有很多我们没有发现的 SAA1 作用机制，未来也许 SAA1 可以成为更多癌症的靶向治疗靶点。并且对于血清 SAA1 来说，它的检测操作方便、价格低廉，这是它最大的一个优势，以后 SAA1 对于某些恶性肿瘤来说可能会成为一项新的诊断指标。

参考文献：

1. Couderc E, Morel F, Levillain P, Buffiere-Morgado A, Camus M, Paquier C, Bodet C, Jegou JF, Pohin M, Favot L, Garcia M, Huguier V, McHeik J, et al (2017) . Interleukin-17A-induced production of acute serum amyloid A by keratinocytes contributes to psoriasis pathogenesis. *PLoS One*. 12:e0181486.
2. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP (1994) . Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 91:3186–90.
3. Kumon Y, Suehiro T, Hashimoto K, Nakatani K, Sipe JD (1999) . Local expression of acute phase serum amyloid A mRNA in rheumatoid arthritis synovial tissue and cells. *J Rheumatol*. 26:785–90.
4. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y (1998) . Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues. Predominant localization to the epithelium. *J Histochem Cytochem*. 46:1377–84.
5. Urieli-Shoval S, Finci-Yeheskel Z, Dishon S, Galinsky D, Linke RP, Ariel I, Levin M, Ben-Shachar I, Prus D (2010) . Expression of serum amyloid a in human ovarian epithelial tumors: implication for a role in ovarian tumorigenesis. *J Histochem Cytochem*. 58:1015–23.

6. Prufer N, Kleuser B, van der Giet M(2015) . The Role of Serum Amyloid A and Sphingosine-1-Phosphate on High-Density Lipoprotein Functionality. *Biol Chem.*396:573–83.
7. Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP (2013) . High Sensitive C-reactive Protein and Serum Amyloid A are Inversely Related to Serum Bilirubin: Effect-Modification by Metabolic Syndrome. *Cardiovasc Diabetol.*12:166.
8. Lee JY, Hall JA, Kroehling L, Wu L, Najar T, Nguyen HH, Lin WY, Yeung ST, Silva HM, Li D, Hine A, Loke P, Hudesman D, Martin JC, Kenigsberg E, Merad M, Khanna KM, Littman DR (2020) . Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease. *Cell.* 180:79–91.
9. D'Haens G, Kelly O, Battat R, Silverberg MS, Laharie D, Louis E, Savarino E, Bodini G, Yarur A, Boland BS, Afif W, Li XJ, Hale M, Ho J, Kondragunta V, Huang B, Kuy C, Okada L, Hester KD, Bray KR, Mimms L, Jain A, Singh S, Collins A, Valasek MA, Sandborn WJ, Vermeire S, Dulai PS (2020) . Development and Validation of a Test to Monitor Endoscopic Activity in Patients With Crohn's Disease Based on Serum Levels of Proteins. *Gastroenterology.* 158:515–526.
10. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J (2001) . Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*60:124–127.
11. Hong shu, Xiao nankang, Kun guo, Shan li, Mei li, Lu sun, Lin gan, Yin kunliu, Xue qin (2010) .Diagnostic value of serum haptoglobin protein as hepatocellular carcinoma candidate marker complementary to α fetoprotein. *Oncology Reports.* 24:1271-1276.
12. He X, Wang Y, Zhang W, Li H, Luo R, Zhou Y, Liao CL, Huang H, Lv X, Xie Z, He M (2014) . Screening differential expression of serum proteins in AFP-negative HBV-related hepatocellular carcinoma using iTRAQ-MALDI-MS/MS. *Neoplasma.* 61:17–26.
13. Wei Zhang, Hui-Fang Kong, Xu-Dong Gao, Zheng Dong, Ying Lu, Jia-Gan Huang, Hong Li, Yong-Ping Yang (2020 Sep 21) .Immune infiltration-associated serum amyloid A1 predicts favorable prognosis for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 26(35): 5287–5301.
14. Masanori Takehara, Yasushi Sato, Tetsuo Kimura, Kazuyoshi Noda, Hiroshi Miyamoto, Yasuteru Fujino, Jinsei Miyoshi, Fumika Nakamura, Hironori Wada, Yoshimi Bando, Tetsuya Ikemoto, Mitsuo Shimada, Naoki Muguruma, Tetsuji Takayama (2020 Aug) .Cancer-associated adipocytes promote pancreatic cancer progression through SAA1 expression. *Cancer Sci.* 111(8): 2883–2894.

15. Djurec M, Graña O, Lee A, et al (2018) . Saa3 is a key mediator of the protumorigenic properties of cancer-associated fibroblasts in pancreatic tumors. *Proc Natl Acad Sci*. 115(6):201717802.
16. 谌秋华, 陈燕玲, 郭 健 (2019 Oct) .血清淀粉样蛋白 A 对胃癌细胞生物学行为的影响及其在胃癌早期诊断中的应用.*J Med Postgra*. Vol.32, No.10: 1064-1068.
17. Hon JD, Singh B, Sahin A, Du G, Wang J, Wang VY, Deng FM, Zhang DY, Monaco ME, Lee P (2016) . Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res*. 6:1864–72.
18. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, et al (2000) . Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 406:747–52.
19. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, et al (2003) . Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:8418–23.
20. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ (2011) . Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 22:1736–47.
21. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B (2015) . Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 5:2929–43.
22. Rosa Mistica C, Ignacio, Carla R, Gibbs, Soohyun Kim, Eun-Sook Lee, Samuel E. Adunyah, Deok-Soo Son (2019 Jan 11) .Serum amyloid A predisposes inflammatory tumor microenvironment in triple negative breast cancer.*Oncotarget*. 10(4): 511–526.
23. Yang M, Liu F, Higuchi K, et al (2014) . Serum amyloid A expression in the breast cancer tissue is associated with poor prognosis. *Oncotarget*. 7(24):35843-35852.
24. Malle E, Sodin-Semrl S, Kovacevic A (2009) . Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis.*Cell Mol Life Sci*. 66:9–26.
25. Ebert R, Benisch P, Krug M, Zeck S, Meissner-Weigl J, Steinert A, Rauner M, Hofbauer L, Jakob F (2015) . Acute phase serum amyloid A induces proinflammatory cytokines and mineralization via toll-like receptor 4 in mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res*. 15:231–9.
26. Sen Li, Yongbiao Cheng, Gong Cheng, Tianbo Xu, Yuzhong Ye, Qi Miu, Qi Cao, Xiong Yang, Hailong Ruan, Xiaoping Zhang (2021) .High SAA1 Expression Predicts Advanced Tumors in Renal Cancer.*Front Oncol*. 11: 649761.

27. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, et al (2016) . Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J Cancer Res Ther.* 12(2):458-463.
28. Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al (2016) . Cancer statistics in China, 2015. *CA: A Cancer J Clin.* 66(2):115-132.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al (2019) . Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin.* 69(1):7-34.
30. Islam S, Muthumala M, Matsuoka H, et al (2019) . How each component of betel quid is involved in oral carcinogenesis: mutual interactions and synergistic effects with other carcinogens—a review article. *Curr Oncol Rep.* 21:53.
31. Islam S, Uehara O, Matsuoka H, et al (2020) . DNA hypermethylation of sirtuin 1 (SIRT1) caused by betel quid chewing—a possible predictive biomarker for malignant transformation. *Clin Epigenetics.* 12(1):12.
32. Asthana S, Labani S, Kailash U, et al (2019) . Association of smokeless tobacco use and oral cancer: a systematic global review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 21(9):1162-1171.
33. Hui Ren, Guoqin He, Zhiyuan Lu, Qianting He, Shuai Li, Zhexiong Huang, Zheng Chen, Congyuan Cao, Anxun Wang (2021 Jun) . Arecoline induces epithelial-mesenchymal transformation and promotes metastasis of oral cancer by SAA1 expression. *Cancer Sci.* 112(6): 2173–2184.