

# 糖原累积病研究进展\*

曾召琼, 易帆综述, 谢小兵<sup>△</sup>审校

(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心, 长沙 410007)

**关键词:**糖原累积病; 突变基因; 临床表现

**中图分类号:**R589.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2018)22-3458-04

糖原累积病(GSD)是一组由于参与糖原合成与分解过程的酶生成障碍而引起一系列不同症状的先天性糖代谢异常疾病,主要涉及肝脏、肌肉和脑中的糖原代谢异常。GSD累及肝脏主要表现为低血糖和肝肿大;累及肌肉主要表现为运动不耐受、肌痛、横纹肌溶解、肌无力和心肌病。各型突变基因,遗传模式见表1。对各型的研究综述如下。

## 1 GSD 0 型

糖原合成酶(GS)是肝糖原合成的关键酶,分两个

亚型:GYS1 和 GYS2。目前文献报道该型不足 30 例<sup>[1]</sup>。GS 的活性受损导致肝脏中糖原储存大量减少。GYS1 表达于骨骼肌和心肌,其突变表现为易疲劳,运动不耐受,累及心脏可引起肥厚性心肌病,突发心脏骤停。GYS2 表达于肝脏中,催化  $\alpha$ -1,4-葡萄糖残基连接到糖链的非还原端,其突变引起婴儿期或儿童期出现非胰岛素依赖性糖尿病症状,长期禁食后酮症性低血糖和低乳酸血症,进食后缓解,餐后高血糖和高脂血症,伴有肝肿大。

表 1 各型突变基因遗传模式

| GSD 型别 | 首次报道   | 染色体      | 基因      | 遗传模式      | GSD 型别 | 首次报道   | 染色体         | 基因     | 遗传模式     |
|--------|--------|----------|---------|-----------|--------|--------|-------------|--------|----------|
| 0      | 1993 年 | 19q13.3  | GYS1    | 常染色体隐性遗传  | IX b   | 1993 年 | 16q12-13    | PHKB   | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | 12p12.2  | GYS2    |           |        |        | 16q11.2     | PHKG2  |          |
| I a    | 1929 年 | 17q21    | G6PC1   | 常染色体隐性遗传  | IX c   | 1929 年 | 7q36.1      | PHKAG2 | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | 11q23    | SLC37A4 |           |        |        | X           | 1981 年 |          |
| II     | 1932 年 | 17q25.3  | GAA     | 常染色体隐性遗传  | XI     | 1980 年 | 10q25.3     | PGAM1  | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | 1p21     | AGL     |           |        |        | XI          | 1980 年 |          |
| III    | 1952 年 | 3p14     | GBE1    | 常染色体隐性遗传  | XII    | 1996 年 | 16p11.2     | ALDOA  | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | 11q13    | PYGM    |           |        |        | XIII        | 2001 年 |          |
| IV     | 1951 年 | 14q21-22 | PYGL    | 常染色体隐性遗传  | XIV    | 2009 年 | 1p31.3      | PGM1   | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | 12q13.3  | PFKM    |           |        |        | XV          | 2010 年 |          |
| V      | 1959 年 | Xp12-13  | PHKA1   | X 染色体隐性遗传 | XVI    | 2010 年 | 3q25.1      | GYG2   | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xp22.13  | PHKA2   |           |        |        | XVI         | 2010 年 |          |
| VI     | 1905 年 | Xq13     | PGK1    | 常染色体隐性遗传  | XVII   | 1949 年 | 3q26.1-26.3 | GLUT2  | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xp12-13  | PHKA1   |           |        |        | XVII        | 1949 年 |          |
| VII    | 1966 年 | Xp22.13  | PHKA2   | X 染色体隐性遗传 | XVIII  | 1966 年 | 16p11.2     | ALDOA  | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xq13     | PGK1    |           |        |        | XVIII       | 2001 年 |          |
| VIII   | 1966 年 | Xp22.13  | PHKA2   | X 染色体隐性遗传 | XIX    | 2009 年 | 1p31.3      | PGM1   | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xq13     | PGK1    |           |        |        | XX          | 2010 年 |          |
| IX a   | 1966 年 | Xp22.13  | PHKA2   | X 染色体隐性遗传 | XXI    | 2010 年 | 3q25.1      | GYG1   | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xq13     | PGK1    |           |        |        | XXI         | 2010 年 |          |
| IX b   | 1966 年 | Xp22.13  | PHKA2   | X 染色体隐性遗传 | XXII   | 1949 年 | 3q26.1-26.3 | GLUT2  | 常染色体隐性遗传 |
|        |        | Xq13     | PGK1    |           |        |        | XXII        | 1949 年 |          |

## 2 GSD I 型

由葡萄糖-6-磷酸转移酶(G6Pase)活性缺乏所致,是婴幼儿中常见的一种 GSD。该酶作用于糖原分解和糖异生的终末步骤,多在肝、肾、小肠中表达。骨代谢紊乱是 I 型典型特征。将 GSD I 型分为 I a、I b、I c、I d 4 种亚型。GSD I a 型又名 Von Gierke 病,该亚型约占 80%。主要表现为肝、肾肿大,肥胖、呼吸困难、身材矮小,幼儿患者可因严重低血糖而夭折;GSD I b 型,G6Pase 缺乏所致。其突出特点是患儿体内中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞功能缺陷,患儿易反复细菌感染,如口角炎、克罗恩病<sup>[2]</sup>。GSD I c 型,肝脏中微粒体磷酸盐转运蛋白缺乏,患者具有 G6P 酶

缺陷和焦磷酸酶的活性低下的临床表现;GSD I d 型,葡萄糖转运酶缺乏,我国罕见。饮食治疗是 GSD I 型的基本治疗方法。

## 3 GSD II 型

Pompe 病,酸性- $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)缺乏使糖原分解障碍,糖原在组织中累积。主要侵及心脏、骨骼肌、平滑肌,部分累及大脑基底动脉。据发病年龄分为 4 型:婴儿型、儿童型、青少年型、成年型。婴儿型通常在出生后 6 个月内出现严重的张力减退、呼吸道感染、运动迟缓、肝肿大、心肺功能不全,多致死;儿童期的症状呈进展性,主要为近端肌肉无力;青少年型和成年型多累及骨骼肌,主要表现为下肢近端肌肉

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2011AA02A111)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163.com。

无力,伴躯干受累,偶有呼吸功能不全。病情严重程度与体内残余酶活性及发病年龄呈负相关。该型可通过抗人肝酸性- $\alpha$ -糖苷酶在酸性条件下检测白细胞中 GAA 活性下降程度而发现。其发病机制可能涉及机体自噬功能<sup>[3]</sup>。目前采用酶替代治疗在该型中已取得较好疗效。

#### 4 GSD III 型

Coris、Forbes 病,糖原脱支酶(GDE)具有双重催化功能,即寡聚-(1,4 $\rightarrow$ 1,4)-葡萄糖转移酶和淀粉-1,6-葡萄糖苷酶。GDE 活性缺失,使葡萄糖分解障碍,大量异常糖链蓄积于肝脏或肌肉中。主要表现为肝肿大、生长发育迟缓,常并发肝纤维化、心肌病,后期可进展为肝癌和肥厚性心肌病,部分存在认知障碍<sup>[4]</sup>。该型分为 4 种亚型,III a 型:约占 III 型的 85%,肝脏和肌肉缺乏 GDE,主要累及心、肝、骨骼肌,多表现为肝肿大,低血糖,生长迟缓,心肌肥大;III b 型:肝脏中缺乏 GDE,约占 III 型的 15%,主要表现为肝脏疾病;III c 型:葡萄糖苷酶活性缺乏,仅累及肌肉;III d 型:葡萄糖苷酶活性正常,葡萄糖转移酶缺陷,累及肌肉和肝脏。低蛋白、低脂肪饮食可使心肌病症状得到改善<sup>[5]</sup>。

#### 5 GSD IV 型

糖原分支酶(GBE)缺乏,致支链淀粉样多糖沉积于各组织器官中。该型可分为 3 种亚型:婴幼儿型、青年型和成人型。婴幼儿型,即安徒生病,GBE 完全缺乏,具有严重致死性,主要表现为全身多个器官系统受累,包括中枢和周围神经系统,以肝、脾、心肌损伤最明显,患儿多死于肝衰竭,多数患儿于 1 岁前出现生长停滞。青年型主要累及心脏和肝脏。成人型主要累及神经系统,又称成人多聚糖蛋白体病(APBD),最常见的临床表现为神经源性膀胱病和轴索神经病变<sup>[6]</sup>,患者常以泌尿功能障碍就诊于泌尿科,约有 50% 患者会出现痴呆的表现<sup>[7]</sup>。

#### 6 GSD V 型

McArdle 氏病,是肌肉糖原紊乱最常见的疾病。肌磷酸化酶(PYGM)缺乏使糖原分解障碍,在肌纤维内大量堆积,影响肌肉收缩功能。发病率约为 1/10 万~1/16.7 万。成人患者表现典型,主要特征为易疲劳、运动不耐受、运动后横纹肌溶解、肌红蛋白尿反复发作,second-wind 现象<sup>[8]</sup>,甚至引起急性肾衰竭。血清肌酸激酶水平升高,高血钾、高血钙。其机制可能与糖酵解过程受损相关。该型筛查可用静息血清肌酸激酶水平,前臂运动试验以及电生理学研究,确诊用基因分析和肌磷酸化酶活性测定。

#### 7 GSD VI 型

Hers 病,肝磷酸化酶(PYGL)可催化糖原分解为葡糖-1-磷酸,启动多种代谢途径。PYG 有 3 种存在形式:PYGM、PYGL 和 PYGB。体内 PYGL 缺乏,致糖原分解障碍,ATP 生产不足和功能障碍。其显著特征为多在婴幼儿期出现症状,主要表现为肝肿大、

发育障碍、酮症性低血糖,身材矮小、对胰高血糖素反应性低,少数人出现轻度低血糖,心脏、骨骼肌症状少见<sup>[9]</sup>,部分患者出现显著肝纤维化<sup>[10]</sup>,后期可发展为肝腺瘤,肝细胞癌及局灶性结节增生。VI 型和 III 型需重点鉴别诊断。

#### 8 GSD VII 型

Tarui-Layzer 综合征,磷酸果糖激酶(PFK)是无氧条件下糖酵解的关键酶,作用于糖酵解的早期,催化果糖-6-磷酸转化为 1,6-二磷酸果糖<sup>[11]</sup>。PFK 分 3 种亚型:PFKM、PFKL、PFKP。骨骼肌中仅表达 PFKM,红细胞中可表达 PFKL 和 PFKP<sup>[12]</sup>。该型患者骨骼肌中酶活性完全缺失,而肝脏中酶活性正常。临床表现为儿童期即开始出现劳力性肌病和间歇性溶血综合征,其特征在于肌病与溶血过程共存。部分长期存在轻微运动不耐,肥厚性心肌病。该型与 V 型 GSD 在临床表现上相似,包括运动肌肉中存在过量的嘌呤降解,ATP 平衡紊乱等,二者注意鉴别。

#### 9 GSD VIII、GSD IX 型

GSD VIII 型已不存在,均归为 GSD IX 型。糖原磷酸化酶(PhK)缺乏引起的 GSD 约占 25% 以上。主要累及肝脏、肌肉,部分累及心脏、肾、神经及血液系统。PhK 由 4 种亚基( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ )组成,GSD IX 型分为 4 型。IX a 型:肝 PhK 缺乏,糖原分解障碍。多于儿童期出现肝肿大,发育迟缓,酮症性低血糖。并发症少见,病情多呈良性趋势<sup>[13]</sup>。IX b 型:多累及肝脏和骨骼肌,于青少年期出现肌痛,肌红蛋白尿,肝肿大,禁食后低血糖,轻度肌张力减低。IX c 型:肌 PhK 缺乏,主要表现为肝肿大,低血糖和转氨酶升高,后期可发展为肝硬化、肝衰竭<sup>[14]</sup>。IX d:由多种酶突变引起,主要累及骨骼肌,突变基因包括 PHKA1、PHKG1、CALM1、CALM2、CALM3。磷酸甘油酸激酶(PGK)存在于除生精细胞以外的所有组织,PGK1 缺乏,临床表现与红细胞、骨骼肌、中枢神经系统相关,溶血性贫血和中枢神经系统受累最多见。

#### 10 GSD X 型

磷酸甘油酸变位酶(PGAM)作用于糖酵解终末,催化 3-磷酸甘油酸向 2-磷酸甘油酸转化。PGAM 分两个亚型:PGAMM 和 PGAMB,成人肌肉中主要是 PGAMM,其活性很强。该型主要表现为劳累性肌痉挛和肌红蛋白尿,肌痛,肌肉坏死,高血钙,痛风性关节炎,幼年期即可出现横纹肌溶解<sup>[15]</sup>。部分患者肌肉活检可发现由管状聚集体(TAs)组成的非特异性沉积<sup>[16]</sup>。肌肉活检糖原含量正常或略有增加。

#### 11 以下为 5 种少见型别 GSD

GSD XI 型:乳酸脱氢酶(LDHA)活性减低,丙酮酸和乳酸间转化受阻。致组织中乳酸累积和循环性乳酸中毒。患者多在 10~38 岁出现症状,主要表现为运动不耐受,体内丙酮酸盐和糖酵解中间体明显增多,横纹肌溶解,肌红蛋白尿,以及不同程度肾损伤。肌肉组织内 LDHA 活性明显降低而血清肌酸激酶稍

有升高。GSDⅢ型:醛缩酶 A(ALDOA)缺乏症,ALDOA 催化糖酵解过程中的果糖-1,6-二磷酸转化为 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮。ALDO 分 3 种亚型:A 型为组成型表达的管家酶,B 型表达于肝、肾和小肠,C 型表达于脑。主要表现为重症肌无力和遗传性溶血性贫血,可于儿童早期出现严重肌红蛋白尿,伴有轻微智力障碍<sup>[17]</sup>。ALDOB 缺乏可致遗传性果糖不耐受,表现为严重肝病,可致死,可用精氨酸进行治疗增强体内酶活性和抗氧化作用。GSDⅣ型:肌肉特异性烯醇化酶(ENO3),该型为糖酵解代谢异常引起。ENO3 含 3 种亚基:α 亚基表达于多种组织,β 亚基表达于肌肉组织,γ 亚基表达于脑神经元。ENO3 催化 2-磷酸甘油酸与磷酸烯醇式丙酮酸间相互转化。主要表现为运动后肌痛,肌痉挛,高血钙,前臂运动试验乳酸轻度升高。GSDⅤ型:葡萄糖磷酸变位酶 1(PGM1)表达于全身组织中,主要存在骨骼肌,催化葡萄糖-1-磷酸转化为葡萄糖-6-磷酸,并作用于糖原合成的逆反应过程和蛋白糖基化<sup>[18]</sup>。该型主要表现为先天的肌无力,肌紧张,横纹肌溶解,运动不耐受,生长迟缓,内分泌异常,以及轻度的神经损伤<sup>[19-20]</sup>。与 McArdle 氏病症状相似,包括 second-wind 现象<sup>[21]</sup>。GSDⅪ型:糖原蛋白(GYG)缺乏症,GYG 为一种糖基转移酶,催化葡萄糖残基从 UDP-葡萄糖向自身转移。GYG1 主要表达于骨骼肌和心脏。GYG1 缺乏,骨骼肌中结构异常糖原蓄积<sup>[22]</sup>,主要表现为近端肌肉无力,肌肉疼痛痉挛,常伴肌红蛋白尿,部分患者累及心肌<sup>[23]</sup>。GYG2 主要表达于肝脏中,可在一定程度上代偿 GYG1 缺陷<sup>[24]</sup>。

## 12 Fanconi 综合征

葡萄糖转运蛋白 2(GLUT2)多表达于胰、肝、肾的上皮细胞,用于维持体内葡萄糖稳定,介导餐后葡萄糖向肝细胞内转运以及空腹状态下葡萄糖向血循环的输出。其临床表现为糖原在肝、肾中累积,伴近端肾小管特征性病变如糖尿,氨基酸尿和高磷酸尿。低血磷性佝偻病为其典型症状,部分文献中以 GSDⅨ和 GSDⅩ提及,基因测序显示 GLUT2 基因突变,可确诊。该型治疗多用未经烹煮的玉米淀粉小量多餐,以及维持水电解质平衡。

综上所述,目前对 GSD 的研究已取得显著成果,基因测序分析是诊断 GSD 的首选方法,准确,快速,同时避免肝活检对机体带来的损害,另通过羊水或绒毛膜基因检测可进行产前筛查,预防疾病。在治疗上未有成熟的方案,多采用饮食疗法,目前新的疾病疗法如基因治疗、干细胞治疗、酶替代治疗、氨基酸治疗等正在研究中。期望今后研究中能发现在蛋白组学和代谢组学方面新的特异性疾病标志物,从而多方面对患者疾病进展情况进行实时监测。

## 参考文献

[1] KASAPKARA C S, AYCAN Z, ACOGLU E, et al. The

variable clinical phenotype of three patients with hepatic glycogen synthase deficiency [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(4): 459-462.

- [2] CHOU J Y, JUN H S, MANSFIELD B C. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes [J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(3): 511-519.
- [3] MALICDAN M C, NOGUCHI S, NONAKA I, et al. Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. [J]. *Neuromuscular Disorders Nmd*, 2008, 18(7): 521-529.
- [4] MICHON C C, GARGIULO M, HAHN-BARMA V, et al. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases [J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(3): 573-580.
- [5] BRAMBILLA A, MANNARINO S, PRETESE R, et al. Improvement of cardiomyopathy after high-fat diet in two siblings with glycogen storage disease type III [J]. *Jimd Reports*, 2014(17): 91-96.
- [6] ADEVAANDANY M M, GONZÁLEZLUCÁN M, AMENEI ROSRODRÍGUEZ E. Glycogen metabolism in humans [J]. *Bba Clinical*, 2016(5): 85-90.
- [7] DIMAURO S, SPIEGEL R. Progress and problems in muscle glycogenoses [J]. *Acta Myol*, 2011, 30(2): 96-102.
- [8] PETROU P, PANTZARIS M, DIONYSIOU M, et al. Minimally symptomatic mcArdle disease, expanding the genotype-phenotype spectrum [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(5): 891-895.
- [9] ROSCHER A, PATEL J, HEWSON S, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. [J]. *Molecular Genetics Metabolism*, 2014, 113(3): 171-175.
- [10] JAGADISAN B, RANGANATH P. Glycogen Storage Disease Type VI With a Novel Mutation in PYGL Gene [J]. *Indian Pediatrics*, 2017, 54(9): 775-776.
- [11] WEBB B A, FARHAD F, FU-EN S, et al. Structures of human phosphofructokinase-1 and atomic basis of cancer-associated mutations [J]. *Nature*, 2015, 523(7558): 111-114.
- [12] HASAWI N A, KHANDARI M A, LUQMANI Y A. Phosphofructokinase: A mediator of glycolytic flux in cancer progression [J]. *Crit Rev Oncol*, 2014, 92(3): 312-321.
- [13] TSILIANIDIS L A, FISKE L M, SIEGEL S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 109(2): 179-182.
- [14] ALBASH B, IMTIAZ F, ALZ Aidan H, et al. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease; report of three cases and review of literature [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(5): 647-653.
- [15] KOO B, OSKARSSON B. Phosphoglycerate mutase deficiency (glycogen storage disease X) caused by a novel variant in PGAM-M [J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26

- (10):688-690.
- [16] OH S J, KYUNG-SEOK PARK M D, RYAN H F, et al. Exercise induced cramp, myoglobinuria, and tubular aggregates in phosphoglycerate mutase deficiency[J]. Muscle Nerve, 2006, 34(5):572-575.
- [17] MAMOUNE A, BAHUAU M, HAMEL Y, et al. A thermolabile aldolase a mutant causes fever-induced recurrent rhabdomyolysis without hemolytic anemia[J]. Plos Genetics, 2014, 10(11):e1004711.
- [18] PREISLER N, HALLER R G, VISSING J. Exercise in muscle glycogen storage diseases [J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(3):551-563.
- [19] TEGTMEYER L C, RUST S, VAN S M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency [J]. N Engl J Med, 2014, 370(6):533-536.
- [20] ONDRUSKOVA N, HONZIK T, VONDRACKOVA A, et al. Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(2):137-141.
- [21] PREISLER N, COHEN J, VISSING C R, et al. Impaired glycogen breakdown and synthesis in phosphoglucomutase 1 deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2017, 122(3):117-121.
- [22] HEDBERGOLDFORS C, MENSCH A, VISUTTIJAI K, et al. Polyglucosan myopathy and functional characterization of a novel GYG1 mutation [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2018, 137(3):308-315.
- [23] MOSLEMI A R, LINDBERG C, NILSSON J, et al. Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis [J]. N Engl J Med, 2010, 362(13):1203.
- [24] KRAG T O, RUIZ-RUIZ C, VISSING J. Glycogen Synthesis in Glycogenin 1-Deficient Patients; A Role for Glycogenin 2 in Muscle [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8):2690-2700.
- (收稿日期:2018-02-27 修回日期:2018-05-28)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.044

## 血清淀粉样蛋白 A 与肿瘤相关性研究进展

李保林 综述, 王 猛, 于丹军<sup>△</sup> 审校  
(河北省秦皇岛市第一医院检验科 066000)

关键词:血清淀粉样蛋白 A; 肿瘤; 生物标志物  
中图法分类号:R73-3 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3461-04

肿瘤以其发病率高、起病隐匿、病情进展迅速等特点,给临床诊疗带来了极大的困难,是严重危害人类健康的疾病之一。虽然肿瘤的相关研究及诊疗手段不断提高,肿瘤的确切发病机制尚未充分阐明。筛查反映肿瘤早期状态及疾病进程的生物标志物仍是当前研究热点之一。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是急性时相反应蛋白的一种,主要应用于感染性疾病的诊断、活动度评估及疗效观察。近些年,随着对 SAA 与肿瘤相关研究的不断深入,发现 SAA 与肿瘤的浸润程度、转移及复发等具有相关性。SAA 可能成为肿瘤筛查及病情监测的候选的生物标志物。本文就近年来国内外 SAA 与肿瘤的相关研究进展进行综述。

### 1 SAA 的相关概述

**1.1 SAA 的结构组成** 人类编码 SAA 的基因位于染色体 11p15.1,长度约 150 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。SAA 主要有 4 种不同的编码基因,其中 SSA1 和 SSA2 编码的核苷酸序列、表达方式及编码产物均具有很大的同源性,即通常的急性期 SAA(A-SSA); SSA3 为假基因,不参与编码蛋白质产物; SSA4 编码组成型 SAA(C-SSA),其血清学表达比较稳定。参与疾病反应过程的主要为 A-SSA,是一个由 104 个氨基酸组成,相对分子质量为  $1.2 \times 10^4$  的蛋白质,而 C-SSA 由 112 个氨基酸组成<sup>[1]</sup>。

**1.2 SAA 的合成代谢** 肝脏是合成及分泌 SAA 的主要组织器官。在机体内 SAA 以少量形式存在,发挥其正常的生理调控机制。SAA 与高密度脂蛋白(HDL)具有较高的亲和力,其可以与 HDL 形成 SAA/HDL 复合体,充当载脂蛋白参与机体的炎症调控机制<sup>[2]</sup>。SAA 的半衰期较短,当机体受到炎症、感染及损伤等刺激后,随着机体中白细胞介素-1、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等相应细胞因子表达增加,迅速引起机体 SAA 的高表达状态,而疾病恢复后 SAA 表达明显降低。当 SAA 的合成增加及代谢途径受阻时,SAA 在机体的表达水平即可显著增加。

### 2 SAA 与肿瘤的研究

#### 2.1 SAA 与消化系统肿瘤

**2.1.1 胃癌** SUBBANNAYYA 等<sup>[3]</sup>通过同位素相对标记和绝对定量技术对胃腺癌患者的血清差异表达蛋白质筛选发现,胃腺癌患者血清中 SSA1 表达显著上调。WANG 等<sup>[4]</sup>研究证实胃腺癌患者 SAA 水平是健康对照者的 3.7 倍,发生远处转移时 SAA 水平明显高于未远处转移组,SAA 有助于鉴别胃腺癌是否发生了远处转移(AUC=0.768)。KWON 等<sup>[5]</sup>研究证实胃腺癌患者术前血清 SAA 水平与肿瘤的浸润程度、淋巴结转移和临床分期相关,单因素分析显示 SSA 与胃腺癌患者的无病生存期和总生存期相关,多

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:qhdmmy@sina.com.