

## 혈청 아밀로이드 P (SAP)의 정상 참고치 탐색을 위한 문헌 고찰

박선주<sup>1)</sup> · 정지연<sup>2)</sup> · 장수빈<sup>2)\*</sup>

<sup>1)</sup> 대전대학교 한의과대학 예방의학교실, <sup>2)</sup> 한국한의학연구원 임상의학부

### Reference value of serum amyloid P : a systematic review

Sunju Park<sup>1)</sup>, Jeeyoun Jung<sup>2)</sup>, Soobin Jang<sup>2)\*</sup>

<sup>1)</sup> Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

<sup>2)</sup> Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine

#### Abstract

**Objectives :** The aim of this study was to examine the reference value of biomarker serum amyloid p (SAP) to diagnose blood stasis objectively.

**Methods :** Pubmed-Medline, Cochrane library, EMBASE were searched using the key words 'SAP' and 'serum amyloid p' in June 2018. Original articles of human adults that published in English, studies that recruited from the clinical research settings or well defined population based cohorts were only included.

**Results :** A total of 12 studies were selected to extract the reference value of SAP. It was between 8.5 ng/mL (0.0085 mg/L) to 57.5 mg/L. Although the disease varied, most of them showed elevated SAP levels in the disease group (1.1-1.5 times).

**Conclusions :** This study is meaningful in that it summarizes the results of previous researches of SAP, which has the potential to be diagnostic index of blood stasis.

**Key words :** serum amyloid P, SAP, blood stasis, biomarker, reference value, reference range

## I. 서론

어혈(瘀血)이란 혈액의 순환이 원활하지 않거나 체내 일정부위에 혈액이 정체되어 있는 것을 일컫는다<sup>1)</sup>. 어혈은 그 원인이나 발생한 부위에 따라 증상이 다르게 나타나지만 만성질환의 대부분인 심뇌혈관질환, 내분비 및 대사장애 질병, 암과 중풍의 증상들에 해당하며,

특히 혈액순환장애와 고지혈증, 죽상동맥경화 등 혈중 지질 이상과 연관이 있는 것으로 알려져 있다<sup>2,3)</sup>. 우리나라는 만성질환에 의한 사망과 질병부담이 비교적 높은 편이지만 관리는 잘 되지 않기 때문에<sup>4)</sup> 서의학적인 면 외에도 양생과 약물, 침 등의 한의치료와 관리법도 효율적으로 사용하여 관리해야 할 필요성이 있다. 올바른 어혈 관리를 위해서는 어혈의 진단이 먼저 정확히 되어야 하는데, 현재 한방치료를 주로 사용하는 한국, 중국, 일본에서 어혈은 주로 설진(舌診), 맥진(脈診), 망

• 접수 : 2019년 8월 1일 • 수정접수 : 2019년 8월 8일 • 채택 : 2019년 8월 19일

\*교신저자 : 장수빈, 대전광역시 유성구 유성대로 1672 한국한의학연구원

전화 : 042-868-9383, 전자우편 : suebin@nate.com

진(望診) 등을 포함한 설문지로 진단한다<sup>5-7)</sup>. 국내에서는 2017년 한국한의학연구원에서 개발한 어혈진단 설문지(Blood Stasis Questionnaire II, BSQ-II)가 최신 어혈 진단 도구이다<sup>5)</sup>.

하지만 설문도구는 주관적 평가도구로 진단 정확성을 높이는데 한계가 있으므로 한국한의학연구원에서는 객관적인 진단을 위하여 어혈 진단의 바이오마커를 찾으려고 노력하였다. 그 결과, 현재까지 혈청 아밀로이드 P (serum amyloid P, SAP), resistin, D-dimer, C-reactive protein (CRP)가 어혈과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다<sup>8)</sup>. 그 중에서 SAP는 CRP가 속한 페트라스인 계열에 속하는 아밀로이드 성분으로 간세포에서 만들어져 혈액으로 분비되어 면역에 관여한다<sup>9,10)</sup>. 또한 SAP는 동맥경화반, 2형 당뇨, 알츠하이머병과 연관이 있음이 보고되었다<sup>11-13)</sup>. SAP 수치는 인체에서 20~50 µg/mL로 비교적 일정하게 유지한다고 알려져 있지만<sup>10,14)</sup>, 아직까지 공인받은 정상 참고치(reference value)는 없어 SAP로 객관적인 진단은 어려운 상태이다. SAP 바이오마커의 정상 참고치를 명확히 안다면, 어혈 환자 치료에 있어 치료 전후 SAP 수치에 유의한 변화를 측정할 수 있고, 이를 바탕으로 SAP를 어혈 진단의 바이오마커로 삼을 수 있다. 따라서 이번 연구에서는 이전 연구들을 체계적으로 고찰하여 SAP의 정상 참고치를 추출하여 향후 어혈 진단에 활용 하고자 한다.

## II. 방 법

본 연구에서는 SAP의 정상 참고치를 도출하기 위하여 코크란의 체계적 문헌 고찰 방법을 준수하여 문헌 검색, 선정, 자료 추출을 수행하였다. 검색 엔진은 Pubmed, Cochrane library, EMBASE를 사용하였다. 검색어는 ‘SAP’ 또는 ‘Serum amyloid P’를 본문 전체 범위로 검색하였으며, SAP에 관한 선행 연구가 많지 않기 때문에 다른 검색어는 설정하지 않았다. 검색기간은 2018년 6월 11일부터 6월 15일까지였으며, 두 명의 연구자(박선주, 장수빈)가 검토하여 2차에 걸쳐 문헌을 선정하고 자료를 추출하였다.

선정기준은 다음과 같다. 19세 이상 성인을 대상으로 한 임상연구 또는 관찰연구, 코호트 연구로, 정상대조군과 질환군을 명확하게 정의하고 진단한 연구를 포함하였으며, 동물 실험이나 문헌 고찰은 제외하였다.

영어로 보고한 동료평가를 거친 논문 전문만 포함하였으며, 학위 논문이나 학회 초록 자료 등 동료 심사를 받지 않은 논문은 제외하였다. 정상 참고치를 탐색하는 연구이므로 포함된 연구에서 정한 질환이나 진단 기준에 대해서는 제한을 두지 않고 건강인의 SAP 측정 결과가 있는 연구는 모두 포함하였다. 선정된 논문들의 연구 목적, 수행국가, 연구디자인, 수행 조건, 연구 대상자의 수, 나이, 인종, 등록기준, SAP 수치, 결론을 추출하였으며, 연구의 이질성 때문에 양적 결합(메타분석)은 수행하지 않았다.

## III. 결 과

총 2,406 편의 논문이 검색되었고, 20개의 논문의 전체 원문을 살펴 본 결과 대상자가 부적절한 논문 2개와 결과지표가 맞지 않는 논문 6개를 제외하고 제12편의 논문<sup>8,15-25)</sup>이 최종적으로 본 문헌 고찰에 포함되었다. 문헌 선정과정은 Figure 1에, 선정된 문헌의 자료 추출 결과는 Table 1에 정리하였다.

### 1. 연구대상자

포함된 12개 연구 중 3개 연구<sup>15,16,21)</sup>가 네덜란드에서 주관하고 네덜란드인을 대상으로 한 연구였다. 한국인<sup>8)</sup>, 일본인<sup>17)</sup>, 아프리카계 미국인<sup>19)</sup>을 대상으로 한 연구가 각각 1개씩 있었으며, 나머지 6개는 인종을 보고하지 않았다. 연구대상자의 수는 최소 15명부터 최대 786명까지 있었다. 평균 연령은 30대 초반부터 70대 초반까지 연령 분포가 넓었으며, 10대부터 80대까지, 20대부터 60대까지 연령과 성별 비율을 고려하여 모집한 연구가 2개<sup>17,23)</sup> 있었다.

### 2. 비교 질환

12개 연구 중 3개<sup>17,20,23)</sup>는 건강인만을 대상으로 한 연구였으며, 그 중 하나<sup>23)</sup>는 20~60세 건강인과 100~105세 노인의 SAP 수치를 비교하여 SAP와 인지장애 정도와의 관련성을 관찰하였다. 나머지 9개 연구에서는 건강 대조군과의 비교를 목적으로 선정기준을 정하여 해당 조건에 맞는 대상자를 모집하였다. 알츠하이머병 2개<sup>18,21)</sup>, 심혈관질환 2개<sup>19,24)</sup>, 자가면역질환 2개<sup>15,25)</sup>,

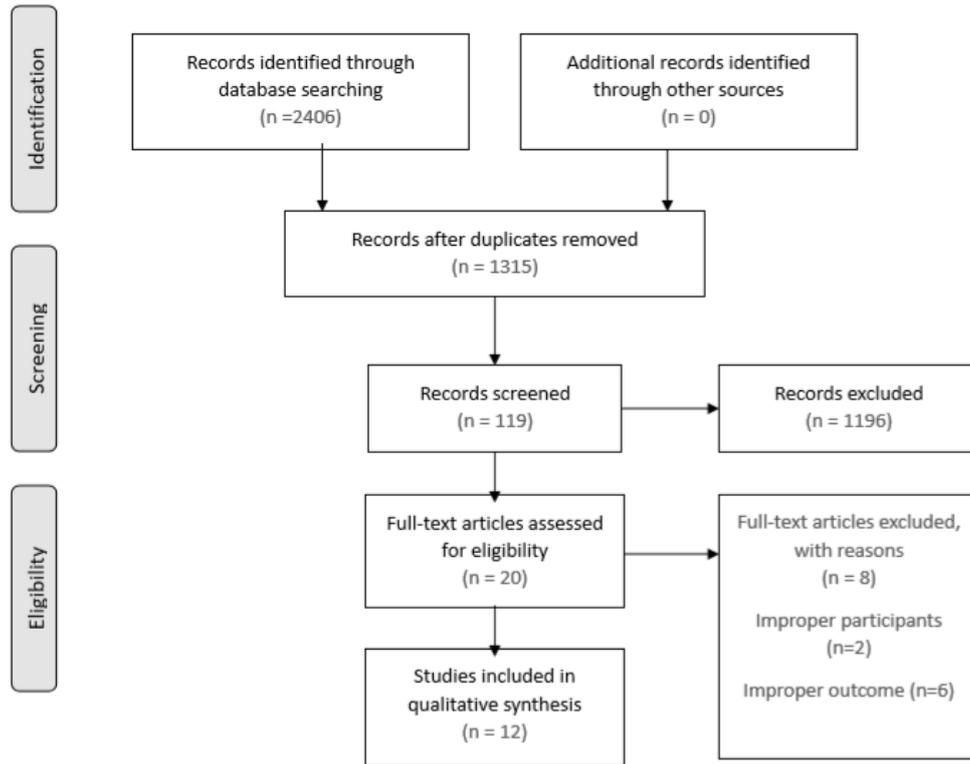


Figure 1. Flow diagram of study selection

만성신부전 1개<sup>22)</sup>, 자간전증이 1개<sup>16)</sup> 있었으며, 어혈과 비어혈 건강인을 비교한 연구가 1개<sup>8)</sup> 있었다.

### 3. 연구디자인

연구디자인은 단면연구 5개<sup>15-18,21)</sup>, 환자-대조군 연구 5개<sup>8,22-25)</sup>, 코호트 연구 2개<sup>19,20)</sup>로, 모두 치료 중재가 없는 관찰연구였다. 4개 연구는 대학병원<sup>8,15,16,21)</sup>에서 수행하였고, 2개는 일반 병원<sup>24,25)</sup>, 1개는 지역기반 병원<sup>20)</sup>, 1개<sup>19)</sup>는 의원에서 수행하였으며, 4개 연구는 수행기관을 보고하지 않았다. 다기관 연구는 4개<sup>8,19,20,25)</sup>가 있었으며, 수행국가는 네덜란드가 4개<sup>15,16,21,25)</sup>로 가장 많았으며, 영국 3개<sup>18,22,24)</sup>, 미국 2개<sup>19,20)</sup>, 덴마크 1개<sup>23)</sup>, 일본 1개<sup>17)</sup>, 한국 1개<sup>8)</sup>로 그 뒤를 이었다.

### 4. SAP 범위

SAP 값은 mg/L로 단위를 통일하여 환산하는 것을 원칙으로 하였으며, 2개 연구<sup>8,18)</sup>는 ng/mL, 1개 연구<sup>23)</sup>는 µg/mL 다. 건강인의 평균 SAP 값은 8.5 ng/mL

(0.0085 mg/L)부터 57.5 mg/L 로 연구 간 편차가 비교적 큰 편이었다. 또한 한 연구 내에서도 대상자 간 SAP 값의 차이가 커서 표준편차가 크게 나타났다. 건강인과 질병인의 SAP 값을 비교한 연구결과를 보면, 알츠하이머병 환자, 심혈관질환 환자, 그리고 전신성홍반 루푸스나 류마티스관절염 등 자가면역질환 환자의 평균 SAP 수치가 건강 대조군에 비해 높게 나타났다.

## IV. 고찰 및 결론

의학 연구에서 치료 중재를 개발하고 그 유효성을 확인하는 것 못지않게 진단 기준을 마련하고 검증하는 연구도 중요하다. 진단 지표는 중재의 치료 효과를 검증하는 평가 기준이 되기 때문이다. 특히 한의학에서는 변증 진단의 객관화를 위하여 후보 진단 지표를 제시하고 이를 정교화 할 필요가 있다. 따라서 어혈 변증의 설문지와 더불어 바이오마커를 발굴한다면 한의 진단 연구에 있어 큰 성과가 될 것이다.

SAP를 측정된 기존 연구들의 수행 목적과 결론들을 파악한 결과, 알츠하이머병, 심혈관질환, 자가면역질환

Table 1. General information of included studies

First author, Year	Country	Study design	Healthy control		Disease group		SAP levels (M±SD, mg/L)		Study aim	Conclusions		
	Ethnicity	Setting	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition			Healthy control [M/F]	Disease group
Bijl M, 2004 <sup>(8)</sup>	Netherlands	Cross-sectional	120 [39/81]	47.1±16.9	Healthy	40 [4/36]	(A):34.2±12.3 (B):42.7±13.9 (C):55.8±8.9	(A):SLE (B):RA (C):Wegener's granulomatosis	27.7±10.6 [30,0±12.7/26.6±9.3]	(A):26.4±11.4 (B):30.3±19.3 (C):33.3±12.3	To analyse SAP concentrations in SLE in relation to disease activity	Patients with SLE have normal circulating SAP levels.
	Dutch	University										
Biró E, 2007 <sup>(9)</sup>	Netherlands	Cross-sectional	20 [0/20]	(A):31.0 (25.5-36.0) (B):31.5 (25.2-35.3)	(A) Healthy non-pregnant (B) Healthy pregnant	10 [0/10]	30.6 (26.5-33.5)	Pre-eclamptic	(A):47.2 (38.8-67.4) (B):57.5 (57.1-70.4)	66.1 (52.0-81.4)	To investigate whether complement activation on the surface of microparticles is increased in plasma of preeclamptic patients	We found no evidence of increased complement activation on the microparticle surface in preeclamptic women.
	Dutch	University										
Hashimoto S, 1997 <sup>(7)</sup>	Japan	Cross-sectional	420 [197/223]	15-88	Healthy		NA		-15-49 year-old: 5.19±1.25/3.32±0.95 -50-59 year-old: 5.54±1.25/5.45±0.81 -over 60: 6.34±1.37/5.82±1.13	NA	To investigate the relationship between age and SAP concentration	SAP seems to be a marker that can monitor the effect of hormone replacement therapy.
	Japanese	NR										
Hawkins PN, 1994 <sup>(8)</sup>	UK	Cross-sectional	50	NR	Without Alzheimer's disease	51	70±8	Alzheimer's disease	8.5±8.4 (1-44) (ng/mL)	12.8±10.9 (1-40) (ng/mL)	To investigate the difference between the concentration of SAP in cerebrospinal fluid of subjects with and without Alzheimer's disease	The concentration of SAP in cerebrospinal fluid may be affected by the presence of cerebral amyloidosis.
	NR	NR										
Jenny NS, 2007 <sup>(9)</sup>	US	Case-cohort	786 [259/527]	71.7±4.7	Free of cardiovascular event	(A): 523 [268/255] (B):308 [172/136] (C):323 [125/198] (D):288 [141/147]	(A):72.8±5.0 (B):73.1±5.0 (C):74.2±5.3 (D):75.0±5.7	(A): history of angina pectoris (B): history of myocardial infarction (C): history of stroke (D) CVD death	30.8±9.5	(A):33.4±10.3 (B):33.0±10.0 (C):31.9±10.0 (D):32.1±9.5	To examine the associations of circulating SAP with subclinical and clinical CVD in older adults from the Cardiovascular Health Study	The association of SAP with CVD in these older adults further supports the role of innate immunity in atherosclerosis.
	African-American	Clinic / 2 centers										

First author, Year	Country	Study design		Healthy control			Disease group			SAP levels (M±SD, mg/L)		Study aim	Conclusions
		Ethnicity	Setting	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition	Healthy control [M/F]	Disease group		
Jung J, 2016 <sup>8)</sup>	Republic of Korea	Case-control	University / 7 centers	181 [165/75]	44.98±11.6	Non Blood Stasis Syndrome	231 [89/142]	44.9±11.0	Blood Stasis Syndrome	58.88±64.92 $\mu$ g/mL	78.34±73.06 $\mu$ g/mL	To determine the relationship between CRP and SAP levels and blood stasis symptoms to further understand the pathogenesis of blood stasis	CRP and SAP levels are potentially associated with the pathogenesis of blood stasis.
	Korean												
Mukamel KI, 2007 <sup>20)</sup>	US	Cohort	Community-based hospital / 4 centers	704 [183/521]	72.8±0.3	Healthy		NA		31.3±0.5	NA	To determine how alcohol intake and apolipoprotein E and IL-6 promoter polymorphisms interact for IL-6 and SAP	Specific IL-6 promoter and apo E alleles appeared to confer positive associations of alcohol intake with IL-6.
	NR												
Mulder, 2010 <sup>21)</sup>	Netherland	Cross-sectional	University	140 [63/77]	65±11	Normal results in all clinical and neuro-psychological examinations	30 [13/17]	66±9	Alzheimer's disease	1.23 (0.20-14.64)	0.91 (0.06-1.18)	To examine that the patients with Alzheimer's disease have increased SAP and CRP indexes compared to controls	Local production of SAP and CRP in the Alzheimer's disease brain does not substantially contribute to the cerebrospinal fluid levels.
	Dutch												
Nelson, 1991 <sup>22)</sup>	UK	Case-control	NR	500 [226/274]	M:39±10 F:38±11	Healthy	CRF: 38, hemodialysis: 79, continuous ambulatory peritoneal dialysis: 66	NR	Chronic renal failure and dialysis	32±7/24±8	39-59/35-42	To establish the reference interval for circulating SAP in healthy volunteer and compare it with SAP levels in patients with CRF	The metabolism of SAP is thus altered in renal failure and is not normalized by dialysis.
	NR												
Nybo M, 1988 <sup>23)</sup>	Denmark	Case-control	NR	41 [12/29]	20-60	Healthy (gender-matched)	41 [12/29]	100-105	Centenarians in the County of Funen	32.8±11.4 $\mu$ g/ml	48.3±16.9 $\mu$ g/ml	To investigate whether the plasma SAP concentration correlated to cognitive impairment	The centenarians with impaired cognition significantly increased plasma concentrations of SAP.
	NR												

First author, Year	Country	Study design		Healthy control			Disease group			SAP levels (M±SD, mg/L)		Study aim	Conclusions
		Ethnicity	Setting	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition	N [M/F]	Age (M±SD)	Condition	Healthy control [M/F]	Disease group		
Peyys MB, 1980 <sup>(24)</sup>	UK	Case-control		162 [76/86]	NR	Healthy	71 [26/45]	NR	Patients treated with warfarin	43±14/33±10	49±14/40±15	To examine whether SAP might play any physiological role in coagulation processes, with essentially negative results	SAP may be the counterpart of an in vivo role for CRP in the acute phase response.
	NR	Hospital											
Van Eijk IC, 2010 <sup>(25)</sup>	Netherlands	Case-control		15 [2/13]	49±11	Healthy (age-matched)	24 [10/14]	51±11	RA	median, IQR 47,9 (22,9-59,5) no unit	median, IQR 95,3 (62,0-155,6) no unit	To examine whether circulating microparticles differ between patients with early untreated RA and healthy controls	Circulating microparticles exposing complement components are elevated in early RA.
	NR	Hospital / 2 centers											

SAP: serum amyloid P; SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; CVD: cardiovascular disease; CRF: chronic renal failure; NA: not applicable; NR: not reported

등 병적 상태와 SAP의 연관성은 재확인할 수 있다. 정상 참고치는 3개 연구를 제외한 9개 연구에서는 27-57.5 mg/L의 범주 내에 있었으며, 이는 서론에서 언급한 통상 알려져 있는 정상 참고치(20~50 $\mu$ g/mL)의 범위와 비슷하다. 다만, Hashimoto(Japan, 1997)<sup>17)</sup>, Hawkins(UK, 1994)<sup>18)</sup>, Mulder(Netherland, 2010)<sup>21)</sup>의 연구를 주의 깊게 해석할 필요가 있다. 다른 연구들과 다르게 이 세 연구에서는 SAP의 정상 참고치가 0.008~6 mg/L이다. 이 세 연구의 경우, 인종과 수행 국가가 모두 다르다. 그리고 연령과 성별의 경우는 다른 연구들과 유사한 분포를 보인다. 따라서, 다른 연구들과 정상 참고치에서 큰 차이를 보이는 이유는 인종, 연령이나, 성별 차이에서 비롯되었기 보다는 건강 대조군의 상태, 즉 연구에서 보고하지 않은 요인인 동반질환 여부 때문이라고 추측할 수 있다. SAP 성별에 따라 보고한 연구들 중에서는 남성의 SAP 정상 참고치가 여성보다 높은 경향을 보였으나 Hashimoto<sup>17)</sup>의 연구를 제외하고는 성별에 차이를 크게 보이지는 않았다.

포함된 연구 중 Jung(Korea, 2016)<sup>8)</sup>의 연구는 SAP와 CRP 어혈 진단의 후보 마커로 삼고 어혈 환자와 비어혈 환자에서 두 지표의 차이를 비교하였으나, 정상 또는 비정상 범주를 제시한 연구는 아니다. CRP의 경우, 미국 질병관리본부와 미국심장학회에서 심혈관질환 위험도의 평가지표로서 1 mg/L 이하는 저위험, 1-3 mg/L는 중등도위험, 3 mg/L는 고위험 단계라고 권고한 가이드라인이 있다<sup>26)</sup>. SAP의 경우에는 SAP는 공인된 정상 참고치가 아직 없으므로 기존 연구들에서 측정된 SAP 수치들을 검토하여 정상 참고치를 제시한 점에서 이 연구는 의미가 있다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 건강인의 이질성이 큰 편이다. 환자군의 조건을 제한하지 않아서 알츠하이머병, 심혈관질환, 자가면역질환 등 여러 질병과 비교를 하게 되었다. 각 연구에서 건강한 대조군이라 함은 비교 질환이 아닌 경우 특별한 제약 없이 포함될 수 있으므로 해당 질환은 없을 수 있지만 다른 질환의 가능성을 배제할 수는 없다. 이는 SAP를 조사한 선행연구가 많지 않아서 문헌 선정 시 연구대상자의 선정기준을 고려하기는 어려웠다. 또한 성별, 연령, 인종에 따른 구분을 하지 않았다. 일반적으로 지표 관찰 연구에서는 인종을 통일하고 연령이나 성별을 층화하여 분석한다. 예를 들어 HDL 콜레스테롤의 경우 남성은 40 mg/dL, 여성은 50 mg/dL로 절단점이 다르다.

포함된 연구들 중 4개만이 성별을 구분하여 보고하였다. 이러한 연구의 이질성으로 인하여 메타분석은 수행하지 못하였다. 둘째, 측정시기에 따른 SAP 차이를 고려하지 않았다. 혈액 검사는 보통 공복에 수행하지만 SAP의 경우 어떤 조건에서 측정해야 하는지 정해진 것이 없으며, 각 연구에서 이를 제시하지 않았다. 그리고 1회만 측정하여서 동일인 간 SAP 차이도 시기에 따라 클 수 있다. 그 외에도 영문 데이터베이스만 문헌 검색에 포함한 점, 사전에 PROSPERO 등에 프로토콜을 등록하지 않은 점은 본 연구의 한계라고 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 연구는 기존의 변증 설문지 외에 어혈을 진단 지표로의 가능성이 있는 SAP의 선행 연구결과를 정리하고 고찰하였다는 점에서 의의가 있다. 또한 문헌 고찰에 그치지 않고 SAP와 어혈의 연관성을 규명할 수 있는 대규모 코호트 연구를 수행하는 것을 권고한다.

## 감사의 글

이 논문은 한국한의학연구원 KSN1812190 과제의 지원을 받아 수행하였습니다.

## 참고문헌

1. Jang S, Kang BG, Ko MM, Jung J. Development of questionnaire for metabolic disease with blood stasis: A Delphi survey. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2018;22(3):83-89.
2. Chen KJ. Blood stasis syndrome and its treatment with activating blood circulation to remove blood stasis therapy. *Chin J Integr Med*. 2012;18(12): 891-896.
3. Bai D, Song J. Plasma metabolic biomarkers for syndrome of phlegm and blood stasis in hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Tradit Chin Med*. 2012;32(4):578-583.
4. 만성질환 현황과 이슈 (만성질환 Fact book), 질병관리본부, 2018
5. Kang BK, Park TY, Lee JA, Jung J, Lee MS. Development of a blood stasis syndrome questionnaire and its reliability and validity.

- European Journal of Integrative Medicine, 2016;8(6):942-946.
6. Terasawa M. Scientific approach to OKESTU (Blood stasis) syndrome. *Jpn Soc Oriental Med*, 1998;48:409-436
  7. Yao KW, Chu FY, Wang J. A clinical epidemiological study of the quantitative diagnosis scale of blood stasis syndrome. *Chin J Integr Med*, 2011;17(3): 200-204.
  8. Jung J, Cha MH, Lee H, Ko MM, Lee JA, Lee S, et al. The association of C-reactive protein and serum amyloid P with blood stasis syndrome in Traditional Korean Medicine for general disease conditions: A cross-sectional, observational study. *European Journal of Integrative Medicine*, 2018;8(4):432-437.
  9. Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR, Collins PM, Hohenester E. Amyloid P component. A critical review. *Amyloid*, 1997; 4(4):274-295.
  10. Pilling D, Gomer RH. The development of serum amyloid P as a possible therapeutic. *Front Immunol*, 2018;9:2328.
  11. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1995;92(10):4299-4303
  12. Li XA, Hatanaka K, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamamoto A. Characterization of serum amyloid P component from human aortic atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995;15(2):252-257.
  13. Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3629-3643.
  14. Dillingh MR, van den Blink B, Moerland M, van Dongen MGJ, Levi M, Kleinjan A, et al. Recombinant human serum amyloid P in healthy volunteers and patients with pulmonary fibrosis. *Pulmonary Pharmacol Therapeut*. 2013;26(6):672-676.
  15. Bijl M, Bootsma H, Van Der Geld Y, Limburg PC, Kallenberg CGM, Van Rijswijk MH. Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase reaction. *Annals of the rheumatic diseases*, 2004;63(7):831-5.
  16. Bir E, Lok CAR, Hack CE, van der Post JAM, Schaap MCL, Sturk A, et al. Cell-derived microparticles and complement activation in pre-eclampsia versus normal pregnancy. *Placenta*, 2007;28(8-9):928-35.
  17. Hashimoto S, Katou M, Dong Y, Murakami K, Terada S, Inoue M. Effects of hormone replacement therapy on serum amyloid P component in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997;26(2):113-9.
  18. Hawkins PN, Rossor MN, Gallimore JR, Miller B, Moore EG, Pepys MB. Concentration of serum amyloid P component in the CSF as a possible marker of cerebral amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 1994;201(2):722-6.
  19. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Serum amyloid P and cardiovascular disease in older men and women: Results from the cardiovascular health study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(2):352-8.
  20. Mukamal KJ, Jenny NS, Tracy RP, Siscovick DS. Alcohol consumption, interleukin-6 and apolipoprotein E genotypes, and concentrations of interleukin-6 and serum amyloid P in older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007;86(2):444-50.
  21. Mulder SD, Hack CE, Van Der Flier WM, Scheltens P, Blankenstein MA, Veerhuis R. Evaluation of intrathecal serum amyloid P (SAP) and C-reactive protein (CRP) synthesis in Alzheimer's disease with the use of index

- values. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 ;22(4):1073-9.
22. Nelson SR, Tennent GA, Sethi D, Gower PE, Ballardie FW, Amatayakul-Chantler S, et al. Serum amyloid P component in chronic renal failure and dialysis. *Clinica Chimica Acta*. 1991;200(2-3):191-200.
23. Nybo M, Olsen H, Jeune B, Andersen-Ranberg K, Nielsen EH, Svehag SE. Increased plasma concentration of serum amyloid P component in centenarians with impaired cognitive performance. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1998;9(3):126-9.
24. Pepys MB, Becker GJ, Dyck RF, et al. Studies of human serum amyloid P-component (SAP) in relation to coagulation. *Clinica Chimica Acta*. 1980;105(1):83-91.
25. Van Eijk IC, Tushuizen ME, Sturk A, Dijkmans BAC, Boers M, Voskuyl AE, et al. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1378-82.
26. Ridker PM. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003;108(12):e81-85.