

• 论 著 •

血清淀粉样蛋白 A 对儿童流感辅助诊断及疗效监测的评价

程 娟, 吴 颖, 潘秋辉, 杨 茵[△]

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科, 上海 200127

摘 要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)对儿童流行性感(简称流感)辅助诊断及疗效监测的价值。方法 选取 2018 年 8 月至 2019 年 7 月于该院就诊的 1 654 例流感的患儿为研究对象,其中甲型流感患儿 1 313 例(甲型流感组),乙型流感患儿 323 例(乙型流感组),同时患甲、乙型流感的患儿 18 例(混合组),选取同期 190 例健康儿童作为对照组。回顾性分析并比较 4 组的血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)检测结果的差异。结果 儿童 1~<11 岁为感染主要年龄段,4~<7 岁感染率最高。2018 年 8 月至 2019 年 3 月以甲型流感为主,2019 年 4—7 月以乙型流感为主。在 3 组流感患儿中,SAA、CRP 水平及 SAA/CRP 均高于对照组($P<0.05$),甲型流感患儿 SAA、CRP 水平及 SAA/CRP 均高于乙型流感患儿($P<0.05$)。流感患儿中 SAA 的阳性率高于 CRP 和 WBC 的阳性率($P<0.05$)。32 例 SAA 阳性的患儿流感第一次抗原检测呈阴性,复诊时抗原检测呈阳性。流感患儿治疗后 SAA 水平低于治疗前($P<0.05$)。结论 检测 SAA 水平对提示流感抗原检测假阴性及疗效监测有重要意义。

关键词:血清淀粉样蛋白 A; C-反应蛋白; 甲型流感; 乙型流感
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.022 **中图法分类号:**R563.1
文章编号:1673-4130(2021)07-0860-05 **文献标志码:**A

Evaluation of serum amyloid A for auxiliary diagnosis and curative effect monitoring of influenza in children

CHENG Juan, WU Ying, PAN Qiuhui, YANG Lin[△]

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Children Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract:Objective To investigate the value of serum amyloid A (SAA) in assisted diagnosis and therapeutic monitoring of influenza in children. **Methods** A total of 1 654 children with influenza who were treated in the hospital from August 2018 to July 2019 were selected as the research objects. Among them, 1 313 children with influenza A (influenza A group) and 323 children with influenza B (B influenza group), 18 children with influenza A and B at the same time (mixed group), with 190 healthy children in the same period as the control group. Retrospectively analyzed and compared the differences in the detection results of serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in the 4 groups. **Results** Children aged 1—<11 were the main age groups for infection, and the infection rate was highest among children aged 4—<7. August 2018 to March 2019, influenza A was predominant, and influenza B was predominant in April to July 2019. Among the three groups of children with influenza, SAA, CRP, and SAA/CRP were all higher than those in the control group ($P<0.05$), and SAA, CRP, and SAA/CRP in children with influenza A were higher than those with influenza B ($P<0.05$). The positive rate of SAA in children with influenza was higher than that of CRP and WBC ($P<0.05$). A total of 32 SAA-positive children had a negative influenza antigen test for the first time, and the antigen test was positive at the follow-up visit. The SAA level of children with influenza after treatment was lower than before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of SAA level is of great significance for prompting false negative influenza antigen detection and monitoring efficacy.

Key words:serum amyloid A; C-reactive protein; influenza A; influenza B

流行性感(简称流感)是临床上儿童常见的由 流感病毒感染引起的一种急性呼吸道传染性疾病,具

作者简介:程娟,女,主治医师,主要从事临床检验相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:lynyang73@163.com。

本文引用格式:程娟,吴颖,潘秋辉,等.血清淀粉样蛋白 A 对儿童流感辅助诊断及疗效监测的评价[J].国际检验医学杂志,2021,42(7):860-

有潜伏期短、季节性明显的特点,其中以甲、乙型流感最为常见^[1]。流感是人类面临的主要公共健康问题之一,研究表明,每年有 10%~15% 的儿童因流感就诊,流感在儿童中的发病率是成人的 1.5~3.0 倍。相较于成人,儿童流感起病更急,进展更快,因此,准确、灵敏的辅助检查指标有助于临床医生对流感患儿及时进行鉴别诊断和疗效评估^[2]。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是急性时相反应蛋白,其水平在炎症或感染急性期迅速升高,常被用于病毒或细菌感染性疾病的动态监测^[3-4]。本研究通过回顾性分析甲、乙型流感患儿 SAA 的检测结果,并结合 C-反应蛋白(CRP)、SAA/CRP、白细胞计数(WBC)等感染相关指标在流感病程中的变化特征,以探讨 SAA 在辅助流感早期诊断及疗效判断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2019 年 7 月在上海儿童医学中心检测甲、乙型流感病毒抗原阳性,由临床医生依据诊断标准^[1]确诊为流感的患儿 1 654 例作为流感组,其中男 935 例,女 719 例;年龄 3 个月至 18 岁,中位年龄 60 个月。选取该院 190 例健康儿童作为对照组,其中男 85 例,女 105 例;年龄 1 个月至 17 岁,中位年龄 48 个月。2 组儿童性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。根据流感病毒抗原阳性检测结果分为甲型流感组 1 313 例、乙型流感组 323 例、混合组(甲型流感和乙型流感)18 例。

1.2 方法 甲、乙型流感病毒抗原检测试剂盒(胶体金法)购自江苏硕世生物科技有限公司;SAA、CRP 检

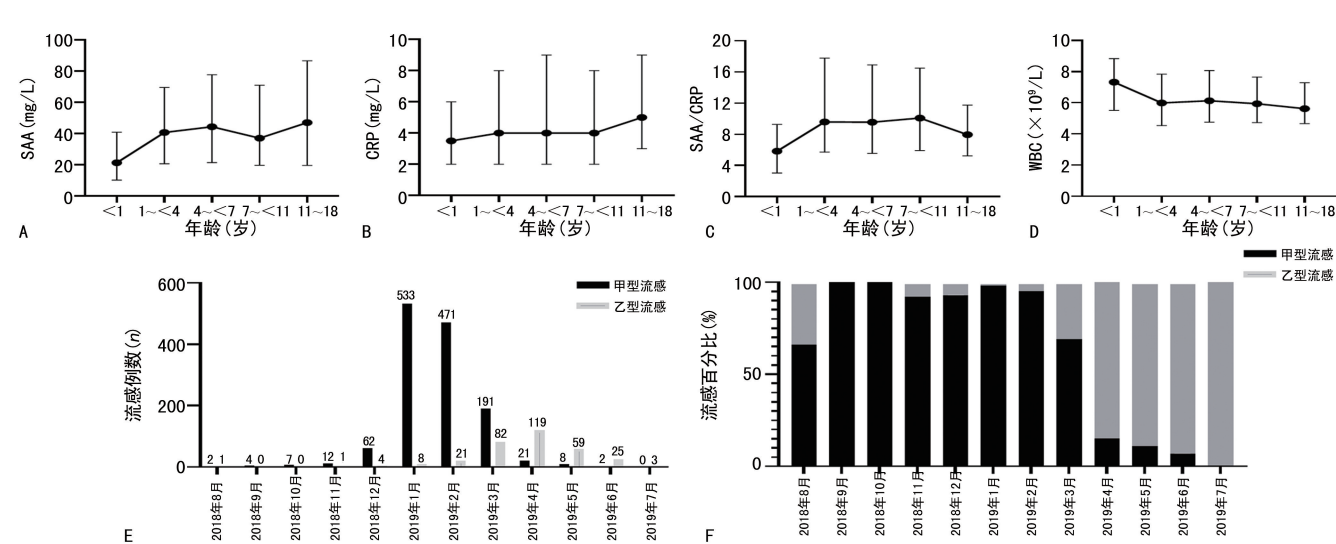
测采用 Ottoman 全自动特定蛋白即时检测分析仪及配套试剂;WBC 检测采用 Sysmex XS 500i 血细胞分析仪及配套试剂。以 $CRP \leq 8\text{ mg/L}$ 、 $SAA \leq 10\text{ mg/L}$ 、WBC 在 $(4\sim 10)\times 10^9/L$ 为正常值范围。

1.3 资料收集 儿童患者的临床资料均来自医院电子病历系统,临床资料包括年龄、性别、发病时间等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流感患儿年龄及发病时间分布 在 1 654 例流感患儿中,依据年龄分为:婴儿组(<1 岁)69 例(4.17%)、幼儿组($1\sim <4$ 岁)470 例(28.42%)、学龄前期组($4\sim <7$ 岁)613 例(37.06%)、学龄期 I 组($7\sim <11$ 岁)392 例(23.70%)和学龄期 II 组($11\sim 18$ 岁)110 例(6.65%)。1~ <11 岁为感染主要年龄段,其中 4~ <7 岁感染率最高。1 岁以上流感患儿 SAA 水平高于婴儿组($P<0.05$),其他年龄段流感患儿 SAA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 在各年龄段间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。流感发病时间分析显示 2019 年 1 月、2 月为高发月份,2018 年 8 月至 2019 年 3 月以甲型流感为主,2019 年 4~7 月以乙型流感为主,见图 1。

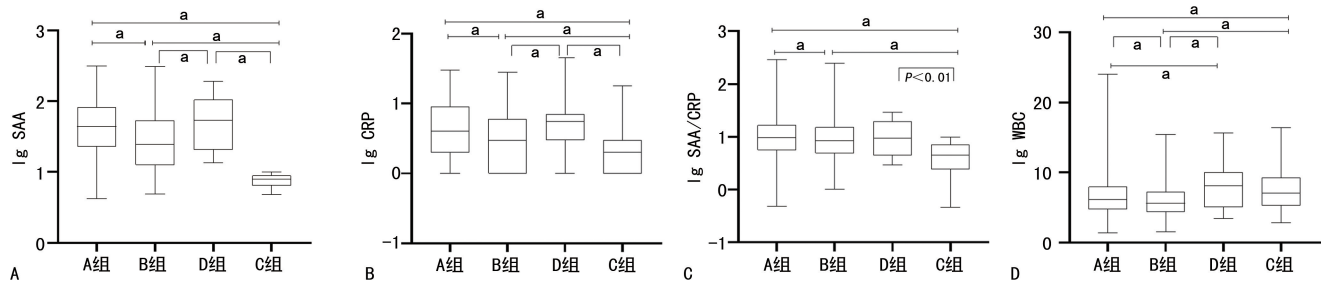


注:A为SAA水平;B为CRP水平;C为SAA/CRP;D为WBC水平;E为各时间段甲、乙型流感例数分布;F为各时间段甲、乙型流感百分比分布。

图1 流感患儿各年龄段检测指标水平及发病时间分布情况

2.2 流感患儿 SAA、CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 的结果比较 3 组患儿 SAA、CRP 水平及 SAA/CRP 均高于对照组 ($P<0.05$), 甲型流感组和乙型流感组的 WBC 水平低于对照组 ($P<0.05$), 混合组与对照组的 WBC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。甲型流感组的 SAA、CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 均

高于乙型流感组 ($P<0.05$), 甲型流感组的 SAA、CRP 水平及 SAA/CRP 与混合组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), WBC 水平低于混合组 ($P<0.05$)。乙型流感组的 SAA、CRP、WBC 水平均低于混合组 ($P<0.05$), 但 SAA/CRP 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 2。



注: A 组为甲型流感组; B 组为乙型流感组; C 组为对照组; D 组为混合组; A 为 SAA 水平; B 为 CRP 水平; C 为 SAA/CRP; D 为 WBC 水平;
^a $P<0.05$; lg 为各指标结果取对数值。

图 2 流感患儿 SAA、CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 的结果比较

2.3 流感患儿 SAA、CRP、WBC 阳性率比较 在 1 654 例流感患儿中, 以 SAA、CRP、WBC 高于正常水平上限为阳性, SAA 阳性率高于 CRP、WBC 阳性率 ($P<0.05$), SAA、WBC 阳性率从高到低依次为混合组、甲型流感组、乙型流感组, 而 CRP 阳性率依次为甲型流感组、混合组、乙型流感组。SAA 阳性而 CRP 正常的流感患儿共 1 116 例, 其中混合组 15 例 (83.33%)、甲型流感组 887 例 (67.56%)、乙型流感

组 214 例 (66.25%), 仅 2 例 CRP 阳性 SAA 正常的患儿。对流感患儿 SAA、CRP、WBC 进行交叉分析, 结果显示 SAA 阳性 CRP 正常的 1 116 例流感患儿中 886 例 (79.39%) 患儿 WBC 处于正常水平, 150 例 (13.44%) 患儿 WBC 低于正常水平, 80 例 (7.17%) 患儿 WBC 高于正常水平。有 96 例 (5.80%) 患儿 3 个指标均处于正常水平, SAA、CRP 双阳性的患儿 393 例 (23.76%), 见表 1、2。

表 1 流感患儿 SAA、CRP、WBC 阳性率比较

分组	n	SAA		CRP		WBC		SAA 阳性 CRP 正常		CRP 阳性 SAA 正常	
		n	阳性率 (%)	n	阳性率 (%)	n	阳性率 (%)	n	百分比 (%)	n	百分比 (%)
甲型流感组	1 313	1 226	93.37	341	25.97	124	9.44	887	67.56	2	0.15
乙型流感组	323	265	82.04	51	15.79	17	5.26	214	66.25	0	0.00
混合组	18	18	100.00	3	16.67	6	33.33	15	83.33	0	0.00
合计	1 654	1 509	91.23	395	23.88	147	8.89	1 116	67.47	2	0.12

表 2 流感患儿 SAA 与 CRP、WBC 三者交叉分析 (n)

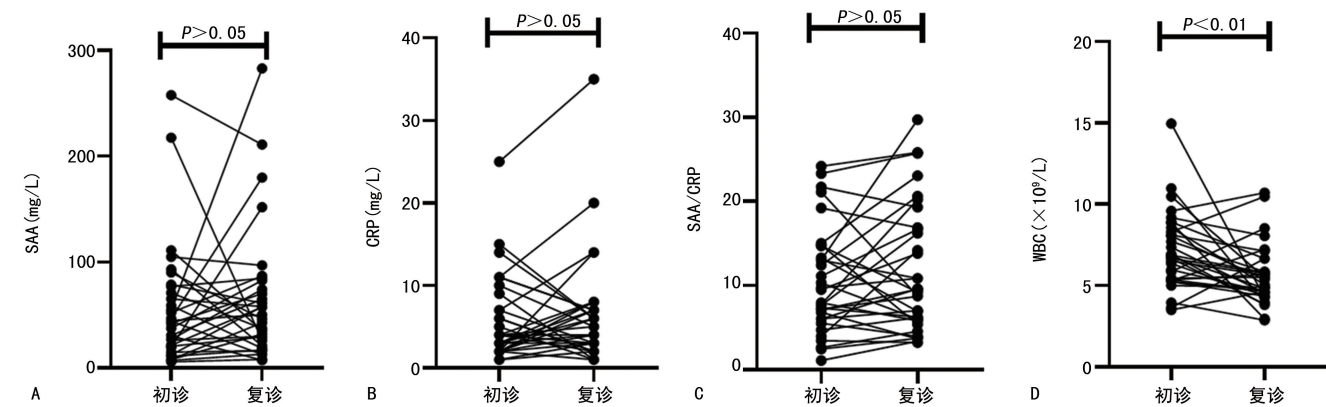
WBC($\times 10^9$ /L)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)		合计
		≤ 10	> 10	
< 4	≤ 8	44	150	194
	> 8	0	28	28
4~10	≤ 8	96	886	982
	> 8	2	301	303
> 10	≤ 8	3	80	83
	> 8	0	64	64

2.4 SAA 对流感抗原检测假阴性的提示意义

1 654 例患儿中, 本研究对较符合流感症状的 32 例患儿进行追踪分析, 结果显示 32 例患儿流感抗原检测初诊结果为阴性, 10 d 内复诊流感抗原检测为阳性, 结合患儿临床表现考虑第 1 次抗原检测结果为假阴性。SAA、CRP、SAA/CRP、WBC 的复诊结果与初诊结果比较, WBC 水平降低 ($P<0.05$), 而 SAA、CRP 水平及 SAA/CRP 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 3。

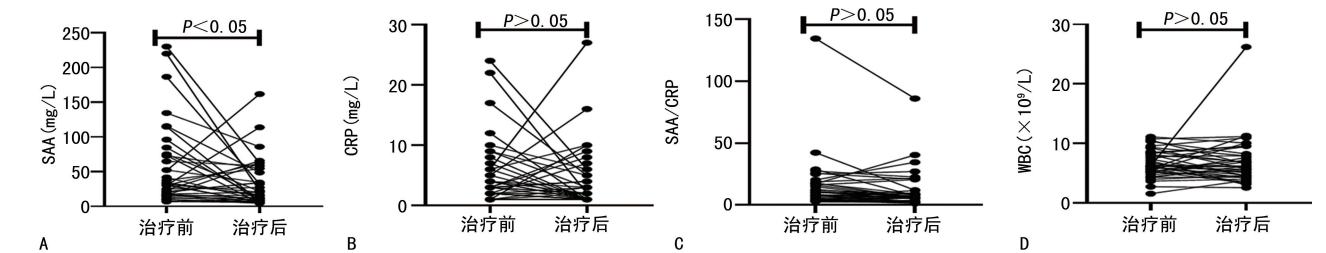
2.5 流感患儿治疗前后 SAA、CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 变化情况 复诊的 41 例流感患儿数据显示, 治疗 10 d 后 SAA 水平降低 ($P<0.05$), 而 CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 比较, 差异无统计学意义

($P>0.05$),见图 4。



注:A 为 SAA 水平;B 为 CRP 水平;C 为 SAA/CRP;D 为 WBC 水平。

图 3 流感抗原检测假阴性患儿 WBC、CRP、SAA/CRP、WBC 变化情况



注:A 为 SAA 水平;B 为 CRP 水平;C 为 SAA/CRP;D 为 WBC 水平。

图 4 流感治疗前后患儿 SAA、CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 变化情况

3 讨 论

人们对流感病毒普遍易感,而流行季节儿童的感染率和发病率较高。临床上通常根据症状、体征及 WBC、CRP 水平变化,以及流感抗原、抗体、核酸检测结果考虑患儿是否存在流感病毒感染,但可能发生漏诊,因此寻找简便、快捷、可早期辅助诊断的实验室指标弥补现有检测的不足尤为重要。

SAA 是一类多基因编码的多形态蛋白家族,为组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,在机体受到刺激后(如病毒或细菌感染)将产生一系列细胞因子,SAA 水平经细胞因子的调控可在 4~6 h 内迅速升高,并在疾病的恢复期迅速降低^[5]。本研究发现,在不同流感病毒抗原阳性组中 SAA 的阳性率也明显高于其他 2 个相关指标(CRP 和 WBC)。LU 等^[6]研究表明对于微弱的炎症刺激,SAA 较 CRP 更灵敏,尽管 CRP 和 SAA 对白细胞介素(IL)-6 的刺激有相同的敏感性,但 SAA 的启动子基因对于 IL-1 β 的刺激比 CRP 更灵敏^[7]。因此,在炎症刺激下,SAA 水平比 CRP 水平升高更快^[8]。本研究结果显示,在 83.33% 的甲、乙型流感双阳性患儿,67.56% 的甲型流感患儿及 66.25% 的乙型流感患儿中 SAA 水平升高。对 SAA 阳性 CRP 正常的 1 116 例流感患儿进行了 SAA 与 CRP、WBC 的交叉分析,结果显示 886 例(79.39%)患儿 WBC 处

于正常水平,150 例(13.44%)患儿 WBC 低于正常水平,80 例(7.17%)患儿 WBC 高于正常水平。若以 WBC>10 作为流感患儿合并细菌感染的指标,结果显示 SAA 阳性 CRP 正常多发生于 WBC \leq 10 的患儿,说明 SAA 能更灵敏地反映患儿病毒感染状态。影响 WBC 的因素很多,如生理波动,如果感染非常有限且轻微,WBC 仍可处于正常水平。由于 WBC、CRP 对病毒感染缺乏敏感性,而 SAA 水平在细菌和病毒感染早期均可升高,因此,在 CRP 水平正常的病毒感染患儿中,SAA 是一个较为有用的指标^[9]。本研 究结果显示,有 32 例 SAA 阳性的患儿流感抗原第一次检测阴性,10 d 内复诊抗原检测阳性,因抗原检测受咽拭子采样质量影响,部分儿童不能配合采集高质量咽拭子,导致检测结果假阴性,而高水平的 SAA 提示患儿体内病毒感染的存在,结合患儿症状、流行病学史强烈提示流感抗原复检的必要性。

对不同年龄段儿童的分析结果显示,1~<11 岁为感染主要年龄段,这个年龄段儿童活动范围较婴儿广,接触公共场所和密集人群的机会相对较多,故感染机会更高。本研究结果结合实验室 2017 年 1 月至 2020 年 1 月的回顾分析结果发现,2018 年 8 月至 2019 年 7 月呈现儿童流感流行型别交替流行的特征,2018 年 8 月至 2019 年 3 月以甲型流感为主,2019 年

4—7 月以乙型流感为主,显示近 3 年的流行趋势不尽相同^[10]。

研究表明,SAA 可预测流感的预后^[11-12]。本研究结果显示,流感患儿治疗后 SAA 水平低于治疗前,说明该指标可以辅助病情的疗效判断,而 CRP、WBC 水平及 SAA/CRP 治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。黄梅霞等^[13]研究发现,当机体受到感染时,SAA 水平会快速升高,当疾病缓解时其水平则会不断降低。

综上所述,血清 SAA 可作为流感早期辅助诊断指标,是一个比 CRP 更敏感的指标,动态监测 SAA 水平可及时反映疾病的变化趋势。由于 SAA 水平在多种感染性疾病中均可升高^[14-15],并非流感诊断的特异性指标,将在今后的研究中进一步完善,排除其他感染,更准确地分析该指标对流感的诊断价值。

参考文献

[1] 曹玲,徐保平,刘钢,等. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1296-1303.

[2] LAI X,RONG H G,MA X C,et al. Willingness to pay for seasonal influenza vaccination among children, chronic disease patients, and the elderly in China: a national cross-sectional survey[J]. Vaccines (Basel),2020,8(3):E405.

[3] AKDOGAN N,DOGAN S,INCEL-UYSAI P,et al. Serum amyloid A and C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate are important indicators in hidradenitis suppurativa[J]. Arch Dermatol Res,2020,312(4):255-262.

[4] 中国中西医结合学会检验医学专委会. 血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(3):186-192.

[5] TAKATA S,WADA H,TAMURA M,et al. Kinetics of c-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia

(CAP), as presented with biologic half-life times[J]. Biomarkers,2011,16(6):530-535.

[6] LU W,CHEN B,WANG C,et al. Serum amyloid A levels in acute and chronic urticaria[J]. An Bras Dermatol,2019,94(4):411-415.

[7] LANNERGÅRD A,LARSSON A,KRAGSBJERG P,et al. Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases[J]. Scand J Clin Lab Invest,2003,63(4):267-272.

[8] 韩慧,缪丽韶,黄福达. WBC、CRP 和 SAA 在儿童感染性疾病诊断中的价值[J]. 实验与检验医学,2018,36(3):355-357.

[9] 胡兴文,王维鹏. SAA、CRP 和 WBC 联合检测应用于儿童急性呼吸道感染患者结果分析[J]. 中国实验诊断学,2018,22(10):1734-1736.

[10] 黄韦唯,张晓春,陈振华,等. 2015—2018 年成都市某哨点医院儿童流感病原学监测结果分析[J]. 预防医学情报杂志,2020,36(3):346-350.

[11] VOLLMER A H,GEBRE M S,BARNARD D L. Serum amyloid A (SAA) is an early biomarker of influenza virus disease in BALB/c, C57BL/2, swiss-webster, and DBA. 2 mice[J]. Antiviral Res,2016,133(1):196-207.

[12] LI H,XIANG X,REN H W,et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe coronavirus disease and poor prognosis[J]. J Infect,2020,80(6):646-655.

[13] 黄梅霞,李祥顺,梁海涛. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测在上呼吸道感染患儿中的诊断价值[J]. 广州医科大学学报,2019,47(2):33-36.

[14] 李梅爱,刘云锋,邝婉仪,等. 血清淀粉样蛋白 A 检测在手足口病中的诊断意义[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(5):565-567.

[15] 温晓峥,何流,苏惠婷. 血清 SAA、IL-6 和 TNF- α 水平在特发性间质性肺炎中的价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(12):1471-1474.

(收稿日期:2020-07-02 修回日期:2020-11-27)

(上接第 859 页)

[13] XU L,WU J,LU W Z,et al. Application of the albumin-bilirubin grade in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Transplant Proc,2019,51(10):3338-3346.

[14] SONG G G,LEE Y H. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: a meta-analysis[J]. Mod Rheumatol,2019,30(5):894-899.

[15] PIERCE C N,LARSON D F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device[J]. Perfusion,2005,20(2):83-90.

[16] AFDHAL N,MCHUTCHISON J,BROWN R,et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease[J]. J Hepatol,2008,48(6):1000-1007.

(收稿日期:2020-07-15 修回日期:2020-11-19)