

# 血清淀粉样蛋白 A 联合 C 反应蛋白检测 在手足口病患儿中的诊断价值

赵昕峰 吴亦栋 高扬 陈东 陈刚 周俊 陈礼芳

**【摘要】** 目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C-反应蛋白(CRP)和 SAA/CRP 对手足口病早期诊断的临床应用价值。方法 2015 年 4 月至 12 月间杭州市儿童医院收治的 873 例手足口病患儿作为研究对象,另选取 487 名正常儿童为健康对照组。散射比浊法检测两组 SAA 水平,免疫比浊法检测两组 CRP 水平。采用 Mann-Whitney *U* 检验,用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能。结果 手足口病组和健康对照组 SAA 中位值分别为 330.5 和 4.0 mg/L,两组比较差异有统计学意义( $Z = -29.02$ ,  $P < 0.01$ );CRP 分别为 10.0 和 1.0 mg/L,两组比较差异有统计学意义( $Z = -23.79$ ,  $P < 0.01$ );SAA/CRP 分别为 23.06 和 2.40,两组比较差异有统计学意义( $Z = -24.79$ ,  $P < 0.01$ )。SAA 诊断手足口病的 ROC 曲线下面积为 0.980,高于 SAA/CRP(0.911)和 CRP(0.899);取 SAA=10.30 mg/L 为阈值,其灵敏度为 91.6%,特异度为 96.6%。结论 SAA 与 CRP 联合检测有助于提高手足口病早期的诊断效率。SAA 可为儿童手足口病的辅助诊断提供有用的参考信息,值得临床广泛应用。

**【关键词】** 手足口病;血清淀粉样蛋白 A;C 反应蛋白质

**基金项目:** 杭州市科技发展计划项目(20150633B20、20130733Q40)

**Diagnostic value of serum amyloid A combined with C-reactive protein detection in children with hand-foot-mouth disease** Zhao Xinfeng, Wu Yidong, Gao Yang, Chen Dong, Chen Gang, Zhou Jun, Chen Lifang. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310014, China  
Corresponding author: Wu Yidong, Email: wyd721@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the clinical application value of serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP) and SAA/CRP in early diagnosis of hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** The serum levels of SAA and CRP were detected in 873 children with HFMD who were admitted in Hangzhou Children's Hospital from April to December in 2015. And 487 healthy children were enrolled as healthy control group. SAA was measured by nephelometry assay, and CRP was measured by immunoturbidimetry. Variables were compared using Mann-Whitney *U* test and diagnostic value was measured by using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The median levels of SAA in HFMD group and control group were 330.5 and 4.0 mg/L, respectively, which was statistically different ( $Z = -29.02$ ,  $P < 0.01$ ); the median levels of CRP were 10.0 and 1.0 mg/L, respectively, with statistical difference ( $Z = -23.79$ ,  $P < 0.01$ ); and the median SAA/CRP were 23.06 and 2.40, respectively, with statistical difference ( $Z = -24.79$ ,  $P < 0.01$ ). In ROC curve comparison, the area under the curve of SAA (0.980) was higher than those of SAA/CRP ratio (0.911) and CRP (0.899) for diagnosing HFMD. When using 10.30 mg/L as the cut-off value for SAA according to the ROC curve, the sensitivity was 91.6% and the specificity was 96.6%. **Conclusions** Joint detection of SAA and CRP can improve the efficiency in the early diagnosis of HFMD. SAA can provide useful auxiliary information for the diagnosis of HFMD, which is worthy of extensive clinical application.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Serum amyloid A protein; C-reactive protein

**Fund program:** Hangzhou Science and Technology Development Project (20150633B20, 20130733Q40)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.07.007

作者单位:310014 杭州市儿童医院检验科

通信作者:吴亦栋,Email:wyd721@sina.com

手足口病发病率高,是全球性的儿童传染病,自 1969 年美国首次报道以来,多个国家和地区均有暴发和流行,以 3 岁以下儿童发病率最高<sup>[1]</sup>。患儿感染后的临床表现轻重不一,少数患儿病情迅速发展,可发生肺水肿、肺出血及循环衰竭等严重并发症。手足口病起病急,发展快,早期快速诊断对于临床治疗有重要价值。目前,主要采用反转录(RT)-PCR 检测柯萨奇病毒 A 组 16(CoxA16)型和肠道病毒 71(EV71)型等病原体核酸<sup>[2]</sup>,结合临床表现和其他实验室检查予以诊断,其中 IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)是重要的检查项目。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)是一种主要由肝细胞分泌的急性时相蛋白,目前已作为一种新的蛋白质应用于疾病研究。与 CRP 不同的是, SAA 在病毒和细菌感染中均升高。在病毒感染中, CRP 不升高或仅小幅升高,白细胞计数也在正常参考值范围内,这对病毒感染的早期诊断带来困难。有文献报道,联合检测 SAA 和 CRP,比单独检测 SAA 或 CRP 更具有应用价值<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析手足口病患儿 SAA、CRP 水平和 SAA/CRP,探讨联合检测在手足口病患儿辅助诊断的临床应用价值。

### 对象与方法

#### 一、研究对象

2015 年 4 月至 12 月杭州市儿童医院感染科收治的经 RT-PCR 检测阳性的手足口病住院患儿 873 例,其中男 522 例,女 351 例;年龄 34 d~13 岁。全部患儿诊断符合卫生部颁布的《手足口病诊疗指南》(2010 年版)诊断标准<sup>[4]</sup>。选择门诊体检或正常健康儿童 487 名为健康对照组,男 263 名,女 224 名,两组年龄、性别比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

#### 二、研究方法

1. 标本采集和检测:采集住院患儿急性期(发

病 1~5 d)静脉血及咽拭子样本,用于 SAA 检测标本分离血清( $\geq 0.2$  mL),用于 CRP 检测标本采用 EDTA-K2 抗凝全血。SAA 检测采用散射比浊法,仪器为日本日立 7600 全自动生物化学仪,试剂为宁波普瑞柏生物技术有限公司 SAA 测定试剂盒,按试剂参数设定后检测。采用免疫比浊法检测 CRP,仪器和试剂均为芬兰 Orion Diagnostica Oy Quik read Go CRP 快速分析仪及其配套试剂盒。检测均按要求对仪器进行校准,每日进行质控。

2. 荧光定量 RT-PCR 检测:一步法荧光定量 RT-PCR 法检测咽拭子样本中的病原体(美国 ABI 公司 ABI 7500 型基因扩增仪)。肠道病毒核酸检测试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供,以该试剂盒的核酸检测阳性作为实验室诊断标准。

#### 三、统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;用受试者工作特征(ROC)曲线评价 SAA、CRP 诊断手足口病的诊断效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、SAA、CRP、SAA/CRP 检测结果

手足口病组患儿 SAA、CRP 和 SAA/CRP 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。见表 1。手足口病患儿发病期间 SAA 中位水平为 330.5(72.6, 945.6) mg/L,治疗 5 d 后, SAA 为 8.4(4.3, 23.9) mg/L 治疗前后差异有统计学意义( $Z = -13.50, P = 0.00$ )。

#### 二、SAA、CRP 和 SAA/CRP 对手足口病诊断效能

ROC 曲线分析显示, SAA 诊断手足口病的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.980(95%CI:0.973~0.988),高于 CRP 的 0.899(95%CI:0.879~0.918)和 SAA/CRP 的 0.911(95%CI:0.894~0.929),见表 2。

表 1 手足口病患儿与健康对照组 SAA、CRP 和 SAA/CRP 测定结果 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	SAA(mg/L)	CRP(mg/L)	SAA/CRP
手足口病组	873	330.5(72.6, 945.6)	10.0(4.0, 23.0)	23.06(8.02, 62.40)
健康对照组	487	4.0(3.3, 4.9)	1.0(1.0, 3.0)	2.40(1.20, 4.10)
Z 值		-29.02	-23.79	-24.79
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:SAA 为淀粉样蛋白 A;CRP 为 C 反应蛋白

表 2 SAA、CRP 和 SAA/CRP 对手足口病诊断的受试者工作特征曲线参数

指标	曲线下面积	阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
SAA	0.980	10.30 mg/L	91.6	96.6	26.941	0.087	0.882
CRP	0.899	6.50 mg/L	78.8	90.2	8.041	0.235	0.690
SAA/CRP	0.911	6.64	82.3	94.1	13.949	0.188	0.764

注:SAA 为淀粉样蛋白 A;CRP 为 C 反应蛋白

## 讨 论

手足口病是由多种肠道病毒引起的传染病,临床症状为手、足、口腔、臀等部位的皮疹或疱疹,可合并脑炎、脑膜炎、脑干脑炎和急性弛缓性麻痹等严重神经系统并发症及肺水肿、肺出血等,严重危害儿童健康<sup>[5-6]</sup>。但目前病毒感染一直缺少简便快速、可早期诊断的实验室指标。临床上通常根据患者体征,以及白细胞计数、CRP 水平来判断是否有病毒感染。手足口病患者的临床体征不明显,且白细胞计数和 CRP 也往往会升高<sup>[7]</sup>,易造成漏诊或延误治疗。故急需找到能早期诊断且灵敏度、特异度均较高的实验室检测指标,帮助临床及时、准确地诊断手足口病。

有研究发现,SAA 在病毒和细菌感染中均升高,而病毒感染中 CRP 几乎不升高或升高不明显<sup>[8]</sup>。Lannergård 等<sup>[9]</sup>研究认为,对于微弱的炎性刺激,SAA 较 CRP 更灵敏。因此,在 CRP 正常的病毒感染患者、非侵袭性或早期侵袭性细菌感染患者中,SAA 是一个较为实用的指标。SAA 半衰期短,随病情进展而变化迅速,与传统感染标志物 CRP 和白细胞计数相比,其优势在于病毒感染时也明显升高,且改变早于传统指标。本研究表明,手足口病患儿 SAA 水平增高幅度很大,CRP 变化幅度小,但两者的平均水平均高于健康对照者,差异均有统计学意义,与杨兰辉等<sup>[10]</sup>研究结果一致。同时还发现 SAA/CRP 比值在手足口病中有其诊断意义,AUC 为 0.911。有研究表明,SAA、SAA/CRP 比值与小儿感染性疾病的严重程度存在相关性<sup>[3]</sup>,但 SAA 及 SAA/CRP 比值在手足口病的严重程度是否存在相关性,需要积累更多的数据进一步研究探讨。本研究还发现,SAA 在治疗 5 d 后显著下降,提示 SAA 完全可作为小儿手足口病早期鉴别诊断和病情动态监测的一项灵敏指标。

ROC 曲线分析结果显示,SAA 对手足口病的诊断效能最高,表明 SAA 可作为手足口病较好的辅助诊断指标,对手足口病发生能起到警示并帮助诊断的作用。国内外类似报道鲜见,还需进一步探索。也有研究发现,在儿童不同类型病毒感染后,肠道病毒感染后的 SAA 升高幅度明显高于其他病毒感染<sup>[11]</sup>。但 SAA 并非手足口病的特异性诊断指标,只能提示感染,以防漏诊。CRP 的检测在很多家医院已作为一项常规检测项目,而对病毒感染诊

断更有应用价值的 SAA 目前尚未广泛开展,SAA 胶体金渗滤法试剂盒(SAA-SPOT)不失为一项简便、快速的血 SAA 检测系统<sup>[11]</sup>。

综上所述,早期诊断是治疗手足口病的关键,SAA 与细菌和病毒的感染密切相关,对手足口病的诊断有较高的辅助诊断价值,值得临床广泛应用。

## 参 考 文 献

- [1] 李兰娟,范骏.手足口病[A]//马亦林,李兰娟.传染病学[M].5版.上海:上海科学技术出版社,2011:137-144.
- [2] 陈倩,胡正,张其华,等.多重 Taqman 探针实时 RT-PCR 检测手足口病病原体方法的建立及临床应用[J].中华检验医学杂志,2013,36(9):845-849. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.09.016.
- [3] Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S, et al. Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein[J]. Scand J Infect Dis, 2003,35(8):488-490.
- [4] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南(2010年版)[J].国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2010.024.001.
- [5] Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2014,14(4):308-318. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70342-6.
- [6] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71[J]. Lancet Neurol, 2010,9(11):1097-1105. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70209-X.
- [7] 何颜霞,付丹,操德智,等.重症手足口病分组监护治疗 80 例分析[J].中华儿科杂志,2009,47(5):338-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.05.008.
- [8] Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states[J]. Curr Opin Hematol, 2000,7(1):64-69.
- [9] Lannergård A, Larsson A, Kraggsbjerg 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.
- [10] 杨兰辉,苏艳丹,丁恒,等.C-反应蛋白和淀粉样蛋白 A 在手足口病诊疗中的应用研究[J].检验医学与临床,2012,9(22):2838-2839. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.22.027.
- [11] 杨红玲,郑磊,周才,等.胶体金渗滤法检测血清淀粉样蛋白 A 方法评价及其在儿童感染性疾病诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(11):836-841. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.11.010.

(收稿日期:2016-02-17)

(本文编辑:金昱)