

SAA 联合 CRP 检测在手足口病患儿中的诊治价值

金陵燕 吕银江 黄荣 钱春艳

杭州市余杭区第一人民医院检验科,浙江杭州 311100

[摘要] 目的 探讨 SAA 和 CRP 在手足口病患儿诊治中的意义。方法 收集 2019 年 7—12 月本院 73 例手足口病患儿和 68 名健康体检儿童的标本,再依据手足口病患儿的血培养结果分为无合并细菌感染组和合并细菌感染组。对所有入组儿童检测 SAA 和 CRP 水平。结果 两组患者的年龄和性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。手足口病组的 SAA 和 CRP 均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);SAA 的阳性率也明显高于 CRP,差异有统计学意义($P<0.05$);SAA 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、Youden 指数和一致性均高于 CRP($P<0.05$);手足口病组中的合并细菌感染患儿在入院第 4 天和第 7 天的 SAA 和 CRP 也均显著高于无合并细菌感染患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 SAA 和 CRP 在手足口病患儿的鉴别诊断具有较高的价值,可应用于手足口病早期诊治和疗效评估。

[关键词] 手足口病;血清淀粉样蛋白 A;超敏 C 反应蛋白;鉴别诊断

[中图分类号] R781.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)27-0059-04

Value of diagnosis and treatment of SAA combined with CRP in diagnosis and treatment of children with hand-foot-mouth disease

JIN Lingyan LYU Yinjiang HUANG Rong QIAN Chunyan

Department of Laboratory, the First People's Hospital in Yuhang District of Hangzhou, Hangzhou 311100, China

[Abstract] **Objective** To explore the significance of SAA and CRP in the diagnosis and treatment of children with hand-foot-mouth disease. **Methods** A total of 73 children with hand-foot-mouth disease and 68 children with healthy physical examination from July to December 2019 in our hospital were collected. The children with hand-foot-mouth disease were divided into non-complicated bacterial infection group and concurrent bacteria Infected group according to blood culture results. All children in the group were tested for SAA and CRP levels. **Results** There was no difference in age and gender between the two groups ($P>0.05$). The SAA and CRP in the hand-foot-mouth disease group were higher than those in the normal control group, with significant difference($P<0.05$); The positive rate of SAA was also significantly higher than that of CRP, with significant difference($P<0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Youden index, and consistency of SAA were all higher than those of CRP($P<0.05$). The SAA and CRP of the bacterial infections children in the hand-foot-mouth disease group with had significantly higher SAA and CRP on the 4th and 7th day of admission than those without complicated bacterial infections, with significant difference($P<0.05$). **Conclusion** SAA and CRP have high value in the differential diagnosis of children with hand-foot-mouth disease, and can be used for early diagnosis and treatment of hand-foot-mouth disease and evaluation of curative effect.

[Key words] Hand-foot-mouth disease; Serum amyloid A; High-sensitivity C-reactive protein; Differential diagnosis

手足口病(Hand foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发。主要致病血清型包括柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CV)A 组 4~7、9、10、16 型和 B 组 1~3、5 型,埃可病毒(Echovirus)的部分血清型和肠道病毒 71 型(Enterovirus A71, EV-A71)等,其中以 CV-A16 和 EV-A71 最为常见^[1-3]。目前,EV 特异性核酸检测是诊断金标准,但限于检测条件要求高和操作较繁杂难以在基层医院开展。另外,手足口病具有起病急、进展快和并发症多等特点,因此,寻找早期快速诊断指

[基金项目] 国家自然科学基金委员会资助项目(81601831)

标对于临床诊治具有重要价值^[4-6]。C 反应蛋白是手足口病诊疗指南(2018 年版)中推荐的经典指标,CRP 对病毒感染的诊断效力远低于细菌感染,导致单一 CRP 在手足口病中的诊治作用略低^[7-10]。血清淀粉样蛋白 A (Serum amyloid A protein, SAA)是一种急性时相反应蛋白,可在感染后 4~6 h 内迅速升高约 1000 倍,当机体抗原清除后则迅速降低至正常水平^[11-12]。且 SAA 在病毒感染性疾病中也明显升高,可应用于病毒感染诊断的敏感指标^[13-14]。本研究评价 SAA 联合 CRP 在手足口病患者诊治过程中的应用价值,为手足口病诊治提供可靠的理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 7—12 月间诊断为手足口病患儿 73 例, 年龄 2 个月至 5 岁, 平均(3.45±1.56)岁, 其中男童 36 例, 女童 37 例。选取同时期同年龄段的健康体检儿童 68 名, 平均(3.38±1.48)岁, 其中男童 35 名, 女童 33 名。手足口病组患儿和健康对照组儿童性别和年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。诊断标准参照《手足口病诊疗指南(2018 版)》, 并排除其他疾病。在入院第 1 天对两组研究对象采集血液进行血培养, 并在入院第 1 天、第 4 天和第 7 天采集入组儿童血液留置于 EDTA 抗凝管, 并在 2 h 内完成上机检测。将符合标准的 73 例手足口病患儿列为手足口病组, 同时期同年龄段 68 名健康儿童列为健康对照组。根据患儿血培养结果再对手足口病组进一步分为无合并细菌感染组 38 例和合并细菌感染组 35 例。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男[<i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)
手足口病组	73	36(49.31)	3.45±1.56
健康对照组	68	35(51.47)	3.38±1.48
χ^2 值		0.007	0.796
<i>P</i> 值		0.930	0.398

1.2 方法

1.2.1 仪器与耗材 SAA 和 CRP 采用免疫分析仪 Jet-iStar3000(中翰盛泰生物技术股份有限公司)及配套试剂检测, 利用美国 BD BACTEC9120 全自动血培养仪进行血培养。

1.2.2 血培养 分别采用 BACTEC 全自动血液培养系统, 培养周期为 5 d, 凡系统显示阳性瓶均做涂片、革兰染色、镜检及转种新鲜血平皿及巧克力平皿, 置于 35℃、含 5%CO₂ 孵箱培养 18~24 h, 然后进行分纯和鉴定。

1.2.3 SAA 和 CRP 检测 Jet-iStar3000 在每日使用前均做本底测试及室内质控, 均合格后使用, 采集 2 mL EDTA 抗凝血利用 Jet-iStar3000(免疫荧光干式定量法)进行检测。收集 2 mL EDTA 抗凝血 3500 rpm 离心 10 min 后, 应用 Jet-iStar3000(免疫荧光干式定量法)完成检测。

1.3 观察指标

首先对两组研究对象一般资料(性别、年龄)进行比较, 然后对两组研究对象在入院时的血清淀粉样蛋白 A(SAA)和超敏 C 反应蛋白(CRP)进行检验并比较, 再根据血培养结果分为无合并细菌感染组和合

并细菌感染组, 最后在入院后第 4 天和第 7 天对手足口病患儿分别检测 SAA 和 CRP, 并进行比较。计算灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、Youden 指数和一致性分析 SAA 和 CRP 的诊断效力。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。相关数据采用正态性检验, 符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 再通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线得出 SAA 及 CRP 诊断手足口病的曲线下面积(Area under curve, AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SAA 和 CRP 测定结果比较

手足口病组的 SAA 和 CRP 水平均明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 SAA 和 CRP 测定结果比较($\bar{x}\pm s$, mg/L)

组别	<i>n</i>	CRP	SAA
手足口病组	73	22.41±9.65	84.26±21.89
健康对照组	68	5.12±2.06	6.36±2.03
<i>t</i> 值		25.233	42.367
<i>P</i> 值		0.005	0.001

2.2 入院第 1 天患儿 SAA 和 CRP 的阳性率比较

73 例患儿中 SAA 高于正常值 10 mg/L 共 65 例, 其阳性率为 89.04%; CRP 高于参考上限 8 mg/L 52 例, 其阳性率为 71.23%; SAA 阳性率明显高于 CRP, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 入院第 1 天患儿 SAA 和 CRP 的阳性率比较

指标	<i>n</i>	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
SAA	73	65	89.04
CRP	73	52	71.23
χ^2 值			22.018
<i>P</i> 值			0.002

2.3 手足口病组中有无合并细菌感染 SAA 和 CRP 动态变化比较

无合并细菌感染组的 SAA 和 CRP 在入院第 4、7 天较入院时均明显降低, 且均在第 7 天恢复正常, 但合并细菌感染组在入院第 4 天较入院时升高, 合并细菌感染组在入院第 4、7 天的 SAA 和 CRP 明显高于无合并细菌感染组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 SAA 和 CRP 在手足口病诊断中的价值

由 SAA 和 CRP 效能和 ROC 曲线分析可知, SAA

表 4 手足口病组中有无合并细菌感染 SAA 和 CRP 动态变化比较 ($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)

组别	n	时间	SAA	CRP
无合并细菌感染组	38	入院时	83.26±20.86	21.07±8.65
		第 4 天	7.05±1.98	8.69±2.03
		第 7 天	6.10±1.09	3.26±0.98
合并细菌感染组	35	入院时	85.35±21.94	23.86±8.72
		第 4 天	213.69±40.04	62.15±20.24
		第 7 天	64.59±12.56	17.52±4.89
<i>t</i> 第 4 天组间比较			13.453	11.871
<i>P</i> 第 4 天组间比较			0.001	0.001
<i>t</i> 第 7 天组间比较			16.257	10.565
<i>P</i> 第 7 天组间比较			0.001	0.001

曲线下面积为 0.970, 高于 CRP 的 0.825, SAA 诊断效能指标均高于 CRP; SAA 和 CRP 两者联合检测可提高灵敏度, 降低其特异度 ($P < 0.05$)。见图 1、表 5。

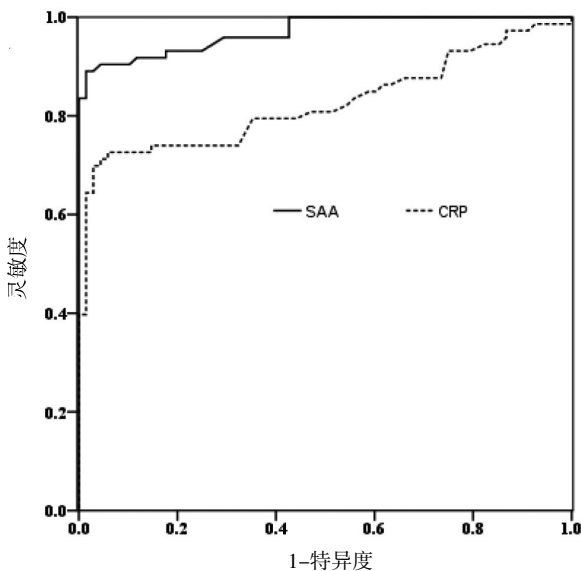


图 1 SAA 和 CRP 的 ROC 曲线分析

表 5 SAA 和 CRP 在手足口病诊断中的价值

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Youden 指数 (%)	一致性 (%)
SAA	89.04	97.06	97.01	97.06	86.10	92.91
CRP	71.23	95.59	94.55	95.59	66.82	82.98
SAA+CRP	97.26	94.12	94.67	94.12	91.38	95.74

3 讨论

手足口病是一种全球性传染病, 在 5 岁以下儿童中占总病例数的 90%。其中 1 岁组发病率最高。由于该病例早期临床表现不典型, 首诊时容易忽略, 但病情进展凶猛, 一旦出现肺水肿、肺出血等呼吸、循环并发症, 患儿可短时间内死亡, 给治疗带来极大困难。因此, 临床如何及时诊断手足口病并作出相应的处理尤为重要^[15-17]。病原学和血清学结果是其诊断金标准, 但目前缺少手足口病快速、早期诊断的实验室指标。因此,

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、准确地诊治手足口病。

本研究结果显示, 手足口病组 SAA 和 CRP 明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), 进一步分析 SAA 和 CRP 的效能得出两者均有较高诊断效力, 且 SAA 诊断效能高于 CRP, 两者联合诊断具有更高的诊断效能。Urieli-Shoval 等^[18]研究表明, SAA 在病毒和细菌感染患者中均明显增高, 但 CRP 在病毒感染的增高程度显著低于细菌感染者。此外, Lannergfird 等^[19]也认为, 在微弱的炎症环境下, SAA 表现出的灵敏度高于 CRP, 与本研究结果基本一致。另外, 本研究结果还显示, 手足口病患儿 SAA 增高的幅度较 CRP 高, 并随着病情变化 SAA 的改变也早于 CRP, 进一步佐证 SAA 在手足口病中的诊断效力全面优于 CRP。其可能因为当人体遇到病原体感染后, 刺激某些细胞如肝细胞产生一些炎症因子, 病毒对机体刺激引起炎症因子改变的能力较细菌低。另外, 与 SAA 反应时间、半衰期和升高幅度均优于 CRP 也密不可分^[20] (SAA 在 4~6 h 内迅速升高约 1000 倍, 且半衰期约为 50 min, 而 CRP 需 5~8 h 后迅速升高, 24 h 达峰值, 半衰期约为 6 h)。此外, SAA 在手足口病患儿鉴别诊断研究起步较晚, 技术尚未完善, 致使众多基层医院最近才逐步推广, 绝对多数手足口病患儿首诊在基层医院。再加之 CRP 和 WBC 在急诊实验室可以快速、准确检测, 因此, 对于手足口病患儿首先观察 CRP 和 WBC 的结果进行初步鉴别诊断, 在相对困难时联用 SAA 完成诊治。本研究通过动态观察手足口病患儿的临床资料和 SAA 及 CRP 的变化结果显示, 合并细菌感染患儿的 SAA 和 CRP 均在原来基础上明显增高, 无合并细菌感染的患儿 SAA 和 CRP 逐渐降低直至恢复正常, 提示 SAA 和 CRP 水平可以作为手足口病患儿疾病严重程度的判断指标, 当其出现明显增高应着手排斥潜在的并发症可能, 并针对性进行防治, 避免病情恶化。

综上所述, SAA 和 CRP 在手足口病患儿鉴别诊断中具有十分重要的价值和较高的诊断能力, 且 SAA 高于 CRP, 在动态病情监测方面具有举足轻重的地位。此外, 由于 SAA 和 CRP 在手足口病患儿诊治过程中动态变化及预测并发症报道较少, 再加之本研究样本量较少, 数据间的比对存在局限性, 故下一步将会扩大样本量进行验证。

[参考文献]

[1] 《手足口病诊疗指南(2018 版)》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.

- [2] Saguil A, Kane SF, Lauters R, et al. Hand-Foot-and-Mouth Disease: Rapid evidence review[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(7): 408-414.
- [3] 李兰娟, 范骏. 传染病学[M]. 5版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 137-144.
- [4] Lizasoain A, Piegas S, Victoria M, et al. Hand-foot-and-mouth disease in uruguay: Coxsackievirus A6 identified as causative of an outbreak in a rural childcare center[J]. J Med Virol, 2020, 92(2): 167-173.
- [5] 李信佳, 利汉其, 白翠芬, 等. 重组人干扰素对小儿重症手足口病患者血清 SAA、CRP、cTn I 以及炎症介质的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(13): 1606-1607.
- [6] 赵秀峰, 邱渊, 姚曼红, 等. 检测 IL-6 和 hs-CRP 对手足口病的诊疗价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014(14): 1930-1931, 1967.
- [7] 孙广超, 曾华松. 手足口病患者 CD3⁺CD3⁺CD4⁺与 CD3⁺CD8⁺淋巴细胞百分率 hs-CRP 水平变化[J]. 河北医学, 2019, 25(4): 572-575.
- [8] 张中馥, 张楠, 李清华, 等. 动态监测血清 CRP、PCT 水平对手足口病病情转归时的监测意义[J]. 河北医药, 2018, 40(13): 2030-2032.
- [9] 赵含信, 郝维敏. 手足口病患者血中免疫球蛋白和超敏 C 反应蛋白联合检测的应用研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(5): 661-664.
- [10] Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview[J]. Microb Pathog, 2017, 107: 234-242.
- [11] 廖嘉仪, 张涛. 血清淀粉样蛋白 A 联合 C 反应蛋白对儿童甲型流感早期诊断价值的评价[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(14): 2368-2370.
- [12] 沈伟虹, 岳朝艳, 孙振东, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测在新生儿细菌感染诊断中的应用[J]. 检验医学, 2016, 31(3): 173-175.
- [13] 田月如, 李巍, 叶志成, 等. 血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白检测在儿童感染性疾病诊断中的应用[J]. 检验医学, 2017, 32(5): 382-385.
- [14] 阿克帕尔江·艾尼瓦尔, 甘露, 雷蕾, 等. SAA 及 CRP 联合 WBC 检测对儿童感染性疾病的诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(6): 721-724.
- [15] 解娟, 袁军, 张艳, 等. 血清淀粉样蛋白 A(SAA) 在儿童手足口病中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 102-104.
- [16] 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.
- [17] 徐艳利, 田庆玲, 姜太一, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 1b 对重症手足口病早期的治疗作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8): 627-630.
- [18] 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.
- [19] Lannergird A, Larsson A, Kraghsbjerg 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.
- [20] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 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.

(收稿日期: 2020-11-20)