

# 联合检测 SAA,hs-CRP,PCT 和 WBC 在广东地区不同年龄人群感染患者诊断价值的多中心分析\*

罗 强<sup>1</sup>,刘振杰<sup>1</sup>,徐 宁<sup>1</sup>,张伟红<sup>2</sup>,黄艳芬<sup>3</sup>,马东理<sup>4</sup>,张 鹏<sup>5</sup>,龙 燕<sup>6</sup>,吴学联<sup>7</sup>,薛雄燕<sup>8</sup>

(1. 广东省中医院检验科,广州 510370;2. 广州市第一人民医院检验科,广州 510180;  
3. 广东省妇幼保健院检验科,广州 510010;4. 深圳市儿童医院检验科,广东深圳 518038;  
5. 南方医科大学南方医院检验科,广州 510515;6. 广州市妇婴医院检验科,广州 510180;  
7. 惠州市人民医院检验科,广东惠州 516001;8. 佛山市第一人民医院检验科,广东佛山 528000)

**摘要:**目的 通过对广东地区8家三甲医院的2459例受试对象的血清淀粉样蛋白A(SAA),超敏C反应蛋白(hs-CRP)和降钙素原(PCT)检测数据进行多中心分析,探讨联合检测三个参数在不同人群感染中的诊断效力。方法 受试对象按照年龄和感染类型分组,通过SAA和hs-CRP的年龄趋势性分析、年龄组间病毒和细菌感染组的配对 $t$ 检验,通过ROC曲线和参数进行3个指标的感染判断效率分析,感染病原判断的二元Logistic回归分析以及与细菌培养在阳性感染判断吻合性分析,确认联合诊断效力。结果 SAA和hs-CRP在低龄阶段的病毒和细菌组差异有统计学意义( $P<0.001$ );低龄组SAA的AUC最高为0.824,敏感度71.8%,特异度82.6%,高龄组hs-CRP的AUC最高为0.806,敏感度84%,特异度65.1%;在低龄组能鉴别诊断细菌和病毒感染的准确率可达到78.8%,而高龄组只达到65.1%;对细菌培养阳性病例的判断SAA的AUC最高为0.883,敏感度只有71.2%,但特异度达到90.7%,鉴别诊断准确率达到95.2%。结论 SAA和hs-CRP有明显的年龄趋势,SAA,hs-CRP和PCT3个指标可单独和联合用于感染鉴别诊断,尤其是对低年龄人群有价值,SAA是单独鉴别诊断最好的指标,SAA/hs-CRP比值作为感染诊断指标的价值不大。

**关键词:**血清淀粉样蛋白A;超敏C反应蛋白;降钙素原;多中心研究

中图分类号:R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-039-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.010

## Multicenter Study on Serum Amyloid A Protein, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Procalcitonin in Combining Diagnosis of Infection in Different Population from Guangdong

LUO Qiang<sup>1</sup>,LIU Zhen-jie<sup>1</sup>,XU Ning<sup>1</sup>,ZHANG Wei-hong<sup>2</sup>,

HUANG Yan-fen<sup>3</sup>,MA Dong-li<sup>4</sup>,ZHANG Peng<sup>5</sup>,LONG Yan<sup>6</sup>,WU Xue-zhen<sup>7</sup>,XUE Xiong-yan<sup>8</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine,Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510370,China;2. Department of Laboratory Medicine,the First People's Hospital of Guangzhou City,Guangzhou 510180,China;3. Department of Laboratory Medicine,Maternal and Children Hospital of Guangdong Province,Guangzhou 510010,China;4. Department of Laboratory Medicine,Shenzhen Children's Hospital,Guangdong Shenzhen 518038,China;5. Department of Laboratory Medicine,Nanfeng Hospital of Southern Medical University,Guangzhou 510515, China;6. Department of Laboratory Medicine,Maternal and Neonatal Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180,China;7. Department of Laboratory Medicine,People's Hospital of Huizhou City,Guangdong Huizhou 516001,China;8. Department of Laboratory Medicine,the First People's Hospital of Foshan City,Guangdong Foshan 528000,China)

**Abstract: Objective** To evaluate combined effect on different population through 2459 data of SAA,hs-CRP and PCT from 8 three-level hospitals in Guangdong region. **Methods** Subjects were divided into five groups by ages, and every group had bacterial and virus type. In order to confirm diagnostic effect on infection, methods were performed including in tendency of SAA and hs-CRP, Paired  $t$  test between bacterial and virus group, efficiency of 3 indexes in judging infection depending on ROC and parameters, multiple logistic regression, consistency between positive bacterial infection and bacterial culture. **Results** There were statistically significant differences in SAA and hs-CRP between bacterial and virus in infants and children ( $P<0.001$ ). SAA had the biggest AUC area 0.824 with sensibility 71.8% and specificity 82.6% in younger group. Corresponding, hs-CRP had the biggest area 0.806 with sensibility 84%. There was the accuracy of 78.8% for differential diagnosis in younger group, while 65.1% in elder group. AUC of SAA was 0.883 for positive bacterial culture with sensibility

\* 作者简介:罗 强(1978—),男,硕士,副主任技师,专业:临床微生物, E-mail:luoqiang4313@163.com。

71.2% and specificity 90.7%, accuracy of 95.2% for differential diagnosis. **Conclusion** There was obvious trend of age in SAA and hs-CRP, 3 indexes could be used for differential diagnosis alone or combined, especially in younger group. SAA is the best index as a separated index. There is less value at ratio of SAA and hs-CRP.

**Keywords:** serum amyloid A protein; high-sensitivity C-reactive protein; procalcitonin; multicenter study

感染是指细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原体侵入人体所引起的局部组织和全身性炎症反应。感染是导致患者快速死亡的病因,感染的及时治疗能提高患者的生存率,对感染种类的准确判断是快速治疗的前提,有针对性的抗感染治疗才能有效控制感染,根据治疗手段的差异感染的病原种类主要分为细菌、病毒和真菌。不同年龄阶段的人群由于自身生理和免疫力的特点,对于感染的易感性和反应症状也存在较大的区别。

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 主要由肝细胞产生,但肝外有 SAA 的异质性表达, SAA 作为一个急性时相反应蛋白在细菌、病毒、真菌感染时均有不同程度的升高,在炎症反应时,巨噬细胞释放的 IL-1 和 TNF 使 IL-6 分泌增加,后者刺激肝细胞分泌 SAA。SAA 是一个非常敏感的急性时相反应蛋白,在炎症反应发生 4~6 h 后血清 SAA 浓度猛增,可达原水平的 1 000 倍<sup>[1]</sup>。超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 也多由 IL-6 等炎性分子刺激肝脏细胞合成,与细菌感染的严重程度有关,升高幅度与感染的程度呈正相关,病毒感染时升高不明显<sup>[2]</sup>。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 反映了全身炎症反应的活跃程度,影响 PCT 水平的因素包括被感染器官的大小和类型、细菌的种类、炎症的程度和免疫反应的状况, PCT 水平的升高还出现在严重休克、全身性炎症反应综合征和多器官功能紊乱综合征,即使没有细菌感染或细菌性病灶。三个反应感染的指标各有特点,但在不同年龄阶段的特点还未见有详细报道<sup>[3]</sup>。本文将探讨 SAA, hs-CRP 和 PCT 三个指标单独和联合检测数据在不同人群之间的规律和特点。

## 1 材料和方法

**1.1 仪器和试剂** SAA 定量检测试剂盒和检测仪器 Qpad 金标数码定量分析仪均由上海奥普生物医药公司提供,无抗凝静脉血分离血清全自动电化学发光仪检测 PCT,使用原装配套质控品; EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝静脉全血全自动全血分析仪原装试剂检测 WBC,使用原装配套质控品;分离胶管全血分离血清全自动生化分析仪原装试剂检测 hs-CRP,使用原装配套质控品;各种临床标本的接种培养和致病菌分离使用哥伦比亚血平板、麦康凯平板、巧克力平板和嗜血巧克力平板;全自动细菌鉴定药敏仪对分离进行细菌鉴定和药敏检测,质控菌株大肠

埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923,铜绿假单胞菌 ATCC27853。

**1.2 研究对象** 总共收集来源于广东省 8 家三甲医院(分别是广东省中医院,广州市第一人民医院,广东省妇幼保健院,深圳市儿童医院,南方医科大学南方医院,广州市妇婴医院,惠州市人民医院,佛山市第一人民医院)2 459 例。数据根据年龄分为不同人群组,包括新生儿(1 月)、婴幼儿组(1 月~3 岁)、儿童组(3~18 岁)、成人组(18~60 岁)、老年组(>60 岁)5 个年龄组人群,其中对照组 667 例(新生儿组 5 例,婴幼儿组 125 例,儿童组 172 例,成人组 325 例,老年人组 40 例);细菌组 889 例(新生儿组 125 例,婴幼儿组 277 例,儿童组 187 例,成人组 86 例,老年人组 214 例);病毒组 903 例(新生儿组 113 例,婴幼儿组 374 例,儿童组 135 例,成人组 78 例,老年人组 203 例)。研究对象的分组是由主管的临床医生结合各类检查结果(包括检验科、影像科、病理科等)、患者的临床症状和治疗效果得出的综合诊断。

**1.3 统计学分析** 采用 EXCEL 2007 和 SPSS 17.0 进行数据的整理和统计学处理,3 个指标不同人群在细菌感染与病毒感染组间差异用配对 *t* 检验分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义;感染效率、感染符合率、ROC 曲线和二元 Logistic 回归分析使用 SPSS17.0 软件统计计算。

## 2 结果

**2.1 不同年龄人群 SAA, hs-CRP 的细菌和病毒分组中的变化趋势** 见图 1。

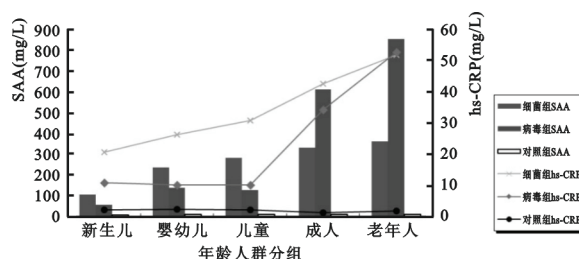


图1 不同年龄人群 SAA, hs-CRP 的细菌和病毒分组中的变化趋势图

从图 1 中可以发现 SAA 和 hs-CRP 都具有明显的随年龄而逐渐增加的趋势,尤其是在成年人和老年人的病毒组增加更为明显。

**2.2 不同年龄组四个指标在病毒感染和细菌感染组的配对 *t* 检验** 见表 1。

表1 不同年龄感染组4个指标的配对t检验P值

指标	SAA			hs-CRP			PCT		WBC			SAA/hs-CRP		
	病毒组/对照组	细菌组/对照组	细菌组/病毒组	病毒组/对照组	细菌组/对照组	细菌组/病毒组	病毒组/对照组	细菌组/病毒组	病毒组/对照组	细菌组/对照组	细菌组/病毒组	病毒组/对照组	细菌组/对照组	细菌组/病毒组
新生儿	0.234	<0.001	0.031	<0.001	<0.001	0.015	0.015	0.327	0.004	<0.001		0.783	0.609	0.122
婴幼儿	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.162	<0.001	0.077
儿童	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.045	<0.001	<0.001	<0.001		0.017	0.017	0.414
成人	<0.001	<0.001	0.178	<0.001	<0.001	0.301	0.953	<0.001	<0.001	0.009		<0.001	<0.001	0.017
老年人	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.880	0.207	0.008	<0.001	0.234		0.014	0.014	0.683

注:由于对照组没有测定PCT,因此PCT没有对照组相关的统计分析结果。

表1结果显示SAA和hs-CRP在婴幼儿和儿童组的病毒和细菌感染差异有统计学意义,而在新生儿、成人和老年人组差异无统计学意义。

### 2.3 四个指标在低年龄组的感染判断效率分析

表2 低年龄组AUC参数的感染判断效率分析(95%可信区间)

变量	AUC	P值	CUTOFF	SEN	SPE	PPV	NPV	上限	下限
SAA	0.824	<0.01	28.54	0.718	0.826	0.673	0.855	0.803	0.845
hs-CRP	0.794	<0.01	7.85	0.566	0.914	0.766	0.809	0.770	0.818
PCT	0.685	<0.01	0.49	0.502	0.813	0.572	0.766	0.635	0.736
WBC	0.869	<0.01	10.33	0.762	0.868	0.742	0.880	0.850	0.888
四个参数综合	0.840	<0.01	0.514	0.876	0.700	0.593	0.919	0.803	0.877
SAA/hs-CRP	0.537	0.012	10.05	0.471	0.69	0.431	0.724	0.509	0.565

注:低年龄组包括新生儿、婴幼儿和儿童(0~18岁)。

### 2.4 四个指标在高年龄组的感染判断效率分析

见表3。高年龄组中用于感染判断效率最佳的指

见表2。低年龄组中用于感染判断效率最佳的指标是SAA,效果与四个指标联合使用相当,SAA/hs-CRP比值的判断效率不佳。

标也是hs-CRP和SAA,效果甚至比四个指标联合使用还更好,但Cutoff值要远低于低龄组。

表3 高年龄组AUC参数的感染判断效率分析(95%可信区间)

变量	AUC	P值	CUTOFF	SEN	SPE	PPV	NPV	上限	下限
SAA	0.753	<0.001	10.18	0.818	0.590	0.498	0.867	0.724	0.781
hs-CRP	0.806	<0.001	4.64	0.840	0.651	0.545	0.891	0.783	0.830
PCT	0.557	0.030	0.49	0.502	0.813	0.572	0.766	0.508	0.607
WBC	0.573	<0.001	9.44	0.415	0.737	0.440	0.716	0.535	0.611
四个参数综合	0.784	<0.001	0.171	0.858	0.601	0.517	0.895	0.760	0.809
SAA/hs-CRP	0.403	<0.001	1.07	0.921	0.103	0.338	0.723	0.370	0.436

注:高年龄组指年龄>18岁,包括成人组和老年人组。

### 2.5 四个指标感染病原判断符合率的二元 Logistic 回归分析

见表4。四个指标用于低年龄组的

感染判断的正确检出率要明显优于高年龄组,但与细菌培养的吻合程度还不够理想。

表4 二元 Logistic 回归分析低年龄组和高年龄组的判断符合率

参数	低年龄组				高年龄组			
	$\beta$	P	OR(95%CI)	正确检出率(%)	$\beta$	P	OR(95%CI)	正确检出率(%)
SAA	-0.002	0.006	0.998	78.8	0.000	<0.001	0.999	65.1
hs-CRP	-0.011	0.154	0.989		0.010	<0.001	1.010	
WBC	-0.173	<0.001	0.841		-0.005	0.422	0.995	
PCT	-0.184	0.009	0.832		-0.001	0.863	0.999	
SAA/hs-CRP	0.008	0.151	1.008		0.002	0.470	1.002	
Constant	2.780	<0.001	16.122		0.463	0.001	1.590	

### 2.6 三个指标与细菌培养在阳性感染判断吻合性分析

三个参数联合使用的效率最佳,其次是SAA和hs-CRP,SAA/hs-CRP比值在判断效率上仍然不佳。感染的细菌和真菌不同种类之间

SAA,hs-CRP和SAA/hs-CRP比值差异均无统计学意义,不能作为判断感染细菌、真菌类型的判断依据。

表5 细菌培养阳性组AUC参数的感染判断效率分析(95%可信区间)

变量	AUC	P值	Cutoff	SEN	SPE	PPV	NPV	上限	下限
SAA	0.883	<0.001	15.38	0.712	0.907	0.792	0.863	0.848	0.918
hs-CRP	0.881	<0.001	1.24	0.904	0.128	0.341	0.728	0.837	0.925
WBC	0.778	<0.001	9.55	0.567	0.915	0.769	0.809	0.720	0.836
四个参数综合	0.928	<0.001	0.161	0.769	0.966	0.919	0.834	0.896	0.959
SAA/hs-CRP	0.422	<0.001	5.82	0.692	0.972	0.925	0.864	0.336	0.479

注:由于细菌培养阳性均是感染组,对照组没有测定PCT,因此表5中没有PCT效率分析数据。

## 2.7 三个指标与细菌培养在感染病原判断符合率的二元 Logistic 回归分析 见表 6。

表 6 二元 Logistic 回归分析细菌培养阳性组的判断符合率

参数	$\beta$	P	OR(95%CI)	正确检出率(%)
SAA	0.019	0.003	1.020	95.2
hs-CRP	0.133	<0.001	1.142	
WBC	0.424	<0.001	1.528	
SAA/hs-CRP	-0.022	0.157	0.978	
Constant	-6.717	<0.001	0.001	

注:由于细菌培养阳性均是感染组,对照组没有测定 PCT,因此表 6 中没有 PCT 效率分析数据。

在明确细菌感染的患者检测三个指标的正确检出率高度吻合,能够作为替代细菌培养的指标,但并不能有效的区分不同种类细菌或与真菌之间的区别。

3 讨论 通过大量数据的分析发现广东地区患者感染后 SAA 和 hs-CRP 年龄变化趋势可能与不同年龄阶段机体免疫应答的差别有一定的关系,而 SAA 在低年龄阶段受免疫应答影响低,因此能更好用于鉴别诊断。通过 4 个指标的配对 *t* 检验结果可以发现 SAA 能有效对婴幼儿和儿童阶段人群进行病毒和细菌感染的鉴别诊断,在进一步的鉴别效率分析结果提示 SAA 要优于其他指标,甚至优于 4 个指标联合使用,而通过二元 Logistic 回归分析低年龄组对细菌和病毒感染的正确检出率高,尤其是对于细菌培养阳性的病例符合率最高。由于临床确诊的细菌和病毒感染存在鉴别不够准确,或者出现混合感染的情况,因此其中部分数据可能不够准确,但通过较大的病例数据能够较为客观的反应 SAA 联合诊断的价值。

SAA 检测的作用较为广泛,尤其是在脑卒中、动脉粥样硬化和肿瘤领域的研究较多,但在感染领域的价值还有待进一步确定,在本研究中,充分肯定了 SAA 作为急性时相反应蛋白在判断感染中的价值,尤其是在区分病毒和细菌感染中的价值,具有较高的敏感度,但还是需要联合其他感染指标进行联合判断<sup>[4]</sup>。通过大量的数据分析,可以提供设置 SAA 和 hs-CRP 在广东地区不同年龄人群判断感染类型的 Cutoff 值依据,可将低年龄组 SAA 设为 28.54mg/L,hs-CRP 设为 7.85 mg/L,高年龄组 SAA 设为 10.18 mg/L,hs-CRP 设为 4.64 mg/L。不同年龄阶段人群有必要分别设置不同的判断折点。尤其在儿童的细菌感染诊断中测定 SAA 对降低死亡率有很高的价值,这与国内外其他报道的结果较一致<sup>[5,6]</sup>。

PCT 作为一个特异性判断深部感染和脓毒症的指标,在区别感染与非感染之间价值明显<sup>[7]</sup>,但在区别非重症的病毒和细菌感染之间价值不大。

而 hs-CRP 的联合能较好弥补这一不足<sup>[8]</sup>。SAA 在低年龄组具有的较高的敏感度,适合用于低年龄人群感染的早期判断,如能多个指标联合使用将更能提高敏感度和特异度。

SAA/hs-CRP 比值在部分文献报道中能起到更好的鉴别诊断效果,尤其是在新生儿,但在本研究中发现并不存在这个特点,即使是单独的 SAA 效果也优于此比值,因此本研究认为此比值在广东地区人群无太大应用价值,究其原因可能与两个指标不同的升降特点和线性范围差异有关,这些指标的联合使用能最大限度的发挥其价值。

对比目前国内外发表关于 SAA 论文,本文独特之处在于联合了多个指标对广东地区人群按照年龄组进行多中心分析,每个年龄段的人群数量充分,具有很好的地区各年龄人群代表性,因此得到的结果和结论能客观地反映广东地区不同人群感染联合鉴别诊断的趋势。

## 参考文献:

- [1] Yuan HN, Huang J, Lu BK, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis [J]. Biomed Research International, 2013 (2013):520294.
- [2] dos Anjos BL, Grotto HZ. Evaluation of C-reactive protein and serum amyloid A in the detection of inflammatory and infectious diseases in children [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(4):493-499.
- [3] Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants [J]. J Perinatol, 2009, 29(3):225-231.
- [4] 耿红莲, 仲人前. 血清淀粉样物质 A 研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(4):10-12.  
Geng HL, Zhong RQ. Advances in research on serum amyloid A [J]. J Mod Lab Med, 2010, 25(4):10-12.
- [5] Eras Z, Oguz S, Dizdar EA, et al. Serum amyloid-A levels in neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Clin Lab Anal, 2011, 25(4):233-237.
- [6] Hawkins JS, Wu Q, Wang Y, et al. Deficits in serum amyloid A contribute to increased neonatal mortality during murine listeriosis [J]. Pediatr Res, 2013, 74(6):668-674.
- [7] 罗强, 邓勤勤, 易四维, 等. 利用降钙素原判断细菌感染的临床符合性分析 [J]. 热带医学杂志, 2014, 14(1):84-87.  
Luo Q, Deng QQ, Yi SW, et al. Evaluation of using procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection [J]. J Trop Med, 2014, 14(1):84-87.
- [8] Wang HE, Shapiro NI, Safford MM, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of sepsis [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e69232.

收稿日期:2015-03-01

修回日期:2015-04-17