

SAA 单独和与 CRP 联合检测在儿童感染性疾病中的应用 专家共识

中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会

摘要: 感染性疾病是儿科常见病、多发病, 严重威胁儿童健康。早期识别和诊断对儿童感染性疾病的治疗和预后具有重要意义。血清淀粉样蛋白A (SAA) 和C反应蛋白 (CRP) 均是由肝细胞合成的急性时相反应蛋白, 参与机体的免疫调节、炎症反应和脂质代谢等多种病理生理过程。近年来, SAA单独和与CRP联合检测在儿童感染性疾病中的诊疗价值受到广泛关注, 但尚缺乏SAA单独和与CRP联合检测在中国儿童感染性疾病中的应用的专家共识和规范。中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会组织多中心、多学科专家, 基于文献研究和讨论, 形成关于SAA单独和与CRP联合检测在中国儿童感染性疾病中的应用价值的专家共识, 以期为中国儿童感染性疾病的诊疗提供帮助。

关键词: 血清淀粉样蛋白A; C反应蛋白; 儿童; 感染性疾病; 专家共识

感染性疾病是儿科常见病、多发病, 严重威胁儿童健康, 甚至危及生命。全球每年约有1 300万名儿童因感染性疾病死亡, 是导致儿童死亡的第1位原因; 据世界卫生组织统计, 肺炎或其他急性呼吸道感染和腹泻是5岁以下儿童死亡的主要原因^[1-2]。婴幼儿由于机体免疫系统尚未发育成熟, 体液免疫和细胞免疫均未达到成人水平, 发生的感染具有起病急、进展快、变化凶险等特点。因此, 早期识别感染、提示感染严重程度、明确感染类型, 对儿童, 特别是婴幼儿感染性疾病的治疗和预后评估具有重要意义。

目前, 白细胞 (white blood cell, WBC) 计数和分类、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等常用的感染初筛指标均对细菌感染具有较好的临床价值, 但超过80%的急性呼吸道感染是由病毒最先引起^[3]。血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA) 作为一个敏感的急性时相反应蛋白, 已被证明对感染性疾病的早期诊断、鉴别诊断、感染严重程度判断及预后监测有较重要的价值, 特别在儿科领域, 对救治疾病变化较为凶险的低龄患儿有较大的帮助。SAA联合CRP检

测, 可以早期提示病毒或细菌感染, 从而满足临床对于儿童感染早期敏感标志物的需求。

中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会组织临床和检验医学专家, 在综合文献并结合临床研究的基础上形成本共识, 旨在明确SAA单独和与CRP联合检测在儿童感染性疾病中的临床意义, 为儿童感染性疾病的早期筛查、鉴别诊断、预后判断和合理使用抗菌药物提供科学、有效的实验室依据。

1 SAA简介

SAA是一种由肝脏分泌的急性时相反应蛋白, 是组织淀粉样蛋白A的前体物质。1976年, ROSENTHAL等^[4]在研究继发性淀粉样变性疾病的过程中, 从血清中分离出一种相对分子质量约为12 000的蛋白质, 与先前发现的相对分子质量为8 500的组织淀粉样蛋白A有相似的免疫原性, 他们将其命名为SAA。SAA有4个异构体, 即SAA1、SAA2、SAA3和SAA4。与急性感染有关的急性期血清淀粉样蛋白A (acute serum amyloid A, A-SAA) 包括SAA1和SAA2, 已被证明是各类炎症反应中重要的活性因子。A-SAA在肝脏内主要与高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 结合, 由血液转运

出肝脏,是可在人体血液中被检测到的SAA。SAA3和SAA4属于结构型血清淀粉样蛋白A (constitutive serum amyloid A, C-SAA),在肝脏被合成后几乎不进入血液系统^[5]。本共识所提到的SAA均指A-SAA。

1.1 SAA的生物学功能

SAA在生物进化过程中高度保守,在机体发生急性时相反应时含量急剧升高,提示SAA可能在急性期应答中有一定保护作用,是机体针对病原体侵袭的一道基础防线^[6]。SAA可快速激活和诱导趋化因子,进而趋化单核细胞、中性粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞迁移,作为促炎因子加速机体的炎症反应^[7]。近期的研究发现,SAA能诱导抗炎因子白细胞介素(interleukin, IL) 10、IL-1受体拮抗剂和M2巨噬细胞,以清除凋亡的中性粒细胞,提示SAA在促炎和抗炎过程中具有体内调节和平衡功能^[8]。

1.2 SAA的参考区间

在正常情况下,SAA在人体血浆中含量极少,基础水平为1~4 mg/L,急性感染后约5~6 h迅速升高。A-SAA>10 mg/L是人体急性感染的临界值^[9]。在临床症状出现前,患者血液中的SAA水平已经开始升高,并快速达到峰值,升高幅度可达正常值的1 000倍;SAA半衰期约为50 min,感染被控制后可迅速恢复至正常水平^[10]。缓慢而小幅升高的SAA与肝炎、自身免疫性疾病、新陈代谢疾病、淀粉样变性疾病、肿瘤等其他炎症介导的疾病密切相关,但这些疾病中SAA水平并不呈现快速、动态性的升高。目前,尚无明确的各类慢性疾病的SAA临界值。

2 SAA的检测方法

目前,我国国家药品监督管理局(the National Medical Products Administration, NMPA)批准上市的国产SAA检测试剂盒有50余种,绝大多数方法学是基于SAA的抗原抗体特异性结合反应,包括胶乳增强透射比浊法、胶体金法、免疫散射比浊法、化学发光免疫分析法、荧光免疫层析法等,可用于全血、血清或血浆中SAA的检测。应用最为广泛的胶乳增强免疫比浊法是将SAA抗体包被在胶乳颗粒上,与临床标本中的SAA抗原特异性结合,形成交联微粒,使

溶液的散射或透射吸光度(浊度)发生变化,结合标准曲线可以定量计算标本中SAA的浓度,该方法具有灵敏度高、操作简便、线性范围广、可用于自动化仪器检测等优点,是目前临床进行大样本SAA检测的常用方法^[11]。

在儿童患者群体中,由于标本采集的特殊性,采集静脉血较为困难,而采集末梢全血相对容易。因此,针对住院患儿,可选择能兼顾末梢血或全血的特定蛋白分析仪进行SAA的定量检测,具有重复性好、自动化程度高、检测系统稳定等优点;而针对门、急诊患儿,可考虑选择小型的即时检测(point-of-care testing, POCT)设备进行检测,具有标本采集方便、检测速度快、成本低等特点。合理使用2种检测设备定量分析SAA,能较好地满足儿童感染性疾病诊疗的需求。

建议1:对于感染性疾病住院患儿,可采用兼顾末梢血或全血检测的特定蛋白分析仪定量检测SAA;对于感染性疾病门、急诊患儿,可采用POCT设备快速检测SAA;进行动态监测时,建议使用相同类型标本。应采用获得NMPA批准注册并通过性能验证的仪器和试剂。

3 SAA在儿童感染性疾病中的临床价值

3.1 SAA在儿童感染性疾病中的临床诊断价值

在儿童感染性疾病中,SAA是早期筛查病毒和细菌感染的有效标志物,也是灵敏的动态监测指标,其临床诊断价值主要体现在以下几个方面。

3.1.1 儿童病毒感染 儿童感染病毒时,血清SAA水平明显升高,SAA诊断病毒感染的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.916,诊断敏感性为89.7%^[12]。在病毒感染急性期,有98%的患儿SAA水平显著升高^[13],患儿感染腺病毒时SAA平均血清浓度为141 mg/L,感染麻疹病毒时为77 mg/L,感染流感病毒时为63 mg/L,感染副流感病毒时为55 mg/L,感染呼吸道合胞病毒时为31 mg/L。在感染恢复期,患儿血清SAA水平有所下降,并可迅速恢复到正常水平^[14]。

一项针对85例全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)患儿的研究发现,早期SAA<15 μg/mL,且CRP<50 mg/L对是否合并细菌或病毒感染具有较高的

诊断价值,其阴性预测值为0.92,95%可信区间为0.79~1.00^[15]。

建议2:在儿童病毒感染性疾病中,早期定量检测SAA并进行动态监测,可综合分析疾病的变化趋势。

3.1.2 儿童流行性感 流行性感冒是由流行性感冒病毒感染引起的一种常见的感染性疾病。儿童流行性感冒的临床症状多表现为高热、畏寒、全身肌肉酸痛、寒战等,也常出现咽痛、咳嗽和流涕等症状。由于患儿临床症状不典型,尤其是婴幼儿流行性感冒可迅速并发脓毒症、感染性休克和呼吸窘迫综合征等,给患儿生命造成严重威胁^[16],因此早诊断、早治疗非常重要。有研究发现,甲型流行性感冒患儿SAA水平的中位数值为17.0 mg/L ($P<0.05$),显著高于正常对照儿童,SAA诊断甲型流行性感冒的AUC为0.905,以10.5 mg/L为诊断界值时,其敏感性和特异性分别为85.5%和96.8%,有较好的诊断价值^[17]。另一项研究结果显示,甲型流行性感冒患儿SAA为(17.95±4.11) mg/L,明显高于非甲型流行性感冒患儿[(12.63±2.32) mg/L] ($P<0.05$),SAA诊断甲型流行性感冒的AUC为0.908,提示SAA对甲型流行性感冒和非甲型流行性感冒具有一定的鉴别诊断价值^[16]。

建议3:SAA对甲型流行性感冒患儿的早期辅助诊断和鉴别诊断均具有较高的价值。

3.1.3 儿童手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) HFMD是由肠道病毒EV71型(enterovirus 71, EV71)、柯萨奇病毒A16型(coxsackievirus A16, CoxA16)等多种肠道病毒感染引起的夏秋季儿科常见传染病,多属于自限性疾病,但少数重症患儿病情进展快,可出现无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脑炎、肺水肿、肺出血、急性弛缓性麻痹和心肌炎等严重并发症,甚至出现心肺功能衰竭,导致死亡等严重后果^[18-20]。有研究发现,SAA对HFMD具有较好的辅助诊断价值,当以10.3 mg/L为诊断界值时,其敏感性为91.6%,特异性为96.6%^[21];HFMD患儿SAA水平为(313.90±32.70) mg/L,显著高于正常对照儿童[(5.98±1.22) mg/L],是正常对照人群的20~1 000倍,甚至更多;进一步分析发现,普

通型、重型、危重型HFMD患儿SAA水平分别为(187.9±18.2) mg/L、(319.3±29.2) mg/L、(486.4±52.5) mg/L;相关蛋白组学和酶联免疫吸附试验研究也发现,重症HFMD患儿SAA水平显著高于对照者,SAA与HFMD的病情发展密切相关,且随着疾病的加重而升高,可能是HFMD加重的潜在预测指标^[21-23]。

建议4:SAA与HFMD病情发展密切相关,且含量随疾病的加重而升高,可能是HFMD加重的潜在预测指标。对于HFMD患儿,可在疾病的急性期检测其SAA水平,并进行动态监测,有助于识别重型和危重型HFMD。

3.1.4 新生儿败血症 败血症是病原体侵入血液循环,在血液中生长繁殖,产生大量毒素和代谢产物,激活、释放出炎症介质,从而引起严重毒血症症状的全身感染性疾病。败血症会严重危及新生儿生命安全,新生儿败血症患儿SAA水平在疾病早期就显著升高,对败血症的诊断价值明显高于CRP,SAA和CRP诊断新生儿败血症的敏感性分别为96%、30%,特异性分别为95%、98%,阳性预测值分别为85%、78%,阴性预测值分别为99%、83%;动态监测发现,新生儿败血症SAA水平的变化与CRP比较,具有上升时间更早、速度更快、幅度更高、恢复更快等特点^[24]。一项系统评价研究结果显示,SAA对新生儿败血症具有较好的动态监测价值,病程开始和发病2 d后的阳性预测值分别为0.67和0.92,阴性预测值分别为0.97和1.00;SAA诊断新生儿败血症的AUC为0.875,当以SAA>41.3 mg/L为诊断界值时,对新生儿败血症的诊断效率为95.3%,是急性期新生儿败血症诊断和预后随访的敏感指标^[25-27]。

建议5:SAA可用于新生儿败血症的早期辅助诊断和筛查,并可以动态监测疾病进展。

3.1.5 儿童感染性疾病的抗感染治疗 在发生SIRS时,合并细菌感染的患儿SAA水平在0、24、48、72 h时均高于非细菌感染患儿,分别为18.9 (12.3~26.2) 和11.1 (4.3~22.7)、17.8 (12.4~31.5) 和11.4 (7.0~20.5)、14.2 (12.7~19.1) 和11.6 (6.1~21.9)、11.7 (8.2~18.9) 和7.3 (1.2~11.9) mg/L。而对于无细菌感染的患儿,若48 h内无其他明显感染

证据,可安全地停用抗菌药物,病程可缩短约 3.8 d^[15]。在新生儿败血症患儿的抗感染治疗和疗效评估中,治疗有效患儿SAA水平显著低于治疗无效患儿,由血浆SAA和载脂蛋白C II组合而成的ApoSAA评分系统能有效识别婴儿的疾病风险,可有效指导45%的患儿停止不必要的抗感染治疗,并使16%的非败血症患儿提前中止抗感染治疗,SAA对抗菌药物停药策略的阴性预测值为100%^[28-29]。在儿童感染性疾病中,SAA水平升高或降低与疾病的发展密切相关,可用于指导临床合理用药,减少抗菌药物的滥用。

建议6: 在儿童感染性疾病中,SAA水平与感染性疾病的发展密切相关,当SAA持续降低时,提示细菌感染得到控制,可酌情减少或停用抗菌药物。

3.1.6 儿童其他感染性疾病 肺炎支原体感染患儿SAA水平会明显升高,但升高幅度显著低于细菌或病毒感染患儿;SAA用于辅助诊断肺炎支原体感染的AUC为0.924,而SAA和CRP联合检测的AUC则为0.946^[30]。严重急性呼吸综合征冠状病毒2感染的患儿中,只有少数(20%)SAA水平升高,远低于成人(70%),可能与儿童感染者无明显的细胞因子风暴有关^[31-32]。SAA在儿童严重急性呼吸综合征冠状病毒2和其他病原体感染中的应用价值有待进一步研究。

建议7: SAA作为一种非特异性的炎症指标,其水平在多种儿童感染性疾病中会升高,但仍需结合病例资料,进行综合分析后应用于临床。

3.2 SAA联合CRP检测在儿童感染性疾病中的临床应用价值

SAA水平在病毒或细菌感染性疾病中均显著升高,而CRP水平在细菌感染性疾病中显著升高,在病毒感染性疾病中正常或轻度升高^[14]。基于此,SAA联合CRP检测对疾病的诊疗价值优于SAA或CRP单项检测^[33]。有学者在对儿童感染性疾病进行研究后发现,SAA与CRP和WBC

联合检测对细菌和病毒感染的判断正确率分别为92.25%和85.28%^[11]。在细菌感染性疾病中,SAA和CRP均明显升高,且与WBC检测结果存在较高的一致性^[34]。SAA、CRP、WBC诊断细菌性感染的AUC分别为0.874、0.967、0.708,3项指标联合检测的AUC为0.993,诊断细菌性感染的敏感性最高^[30]。

有研究对SAA/CRP比值进行分析后发现,细菌感染患儿SAA和CRP呈现同时上升趋势;但在病毒感染中,SAA升高幅度是CRP的5~11倍,即SAA/CRP比值显著增高,且与儿童感染性疾病的严重程度存在相关性^[14]。一项对334例肺炎、脑膜炎或败血症患儿的研究结果显示,SAA/CRP比值随疾病严重程度而降低,且存在显著性差异,死亡患儿SAA/CRP比值[1.9(0.0~8.9)]显著低于存活患儿[6.8(3.2~13.6)]^[33]。在儿童病毒感染性疾病的诊断中,SAA/CRP比值的敏感性和特异性均高于SAA或CRP,AUC为0.916^[35]。此外,有研究发现细菌感染患儿SAA/CRP比值的中位数为0.95(0.32~1.67),显著低于正常对照儿童[3.00(1.33~5.56)];而病毒感染患儿SAA/CRP比值最高可达13.90(7.99~24.32)^[36]。SAA和CRP联合检测^[37],并根据SAA/CRP比值进行监测,既可增加儿童感染性疾病的检出率,也可提高诊断和鉴别诊断效能,为儿童感染性疾病的诊断、治疗及预后评估提供了较好的实验室依据。

建议8: 在儿童感染性疾病中,SAA联合CRP检测对细菌或病毒感染的早期诊断效能或鉴别诊断价值优于单项指标检测。若SAA和CRP水平均显著升高,则提示细菌感染可能性大;若SAA水平显著升高,而CRP水平正常或轻度升高,则提示病毒感染可能性大。

建议9: 在儿童感染性疾病中,SAA/CRP比值比SAA或CRP单独检测更有差异化的临床应用价值。SAA/CRP比值显著增高,提示病毒感染可能性大;SAA/CRP比值显著降低,提示细菌感染可能性大。可能存在病毒感染患儿SAA/

表1 SAA和CRP对儿童感染性疾病的诊断建议

变化趋势	变化幅度	SAA/CRP比值	临床诊断建议
SAA↑↑ ^① 、CRP↑ ^②	相似	小于正常对照	细菌感染可能性大
SAA↑↑、CRP→↑ ^③	SAA升高幅度显著大于CRP升高幅度	大于正常对照	病毒感染可能性大

注: ①表示显著升高; ②表示升高; ③表示轻度升高或正常。

CRP 比值 > 正常对照者 > 细菌感染患儿的情况。见表 1。

4 结语

SAA 单独或联合 CRP 检测, 可弥补目前临床缺少可早期、快速提示儿童病毒感染初筛指标的不足, 有助于早期识别感染类型, 合理使用抗菌药物。由于 SAA 水平在感染早期快速升高, 在疾病恢复期又迅速下降, 儿童感染性疾病过程中动态监测 SAA 有助于及早发现严重感染, 并监测治疗效果, 对于起病急, 病程进展快的婴幼儿感染性疾病的治疗有重要的临床指导作用。SAA 检测的合理使用将在儿童感染性疾病的诊断、鉴别诊断、分层、治疗监测和预后评估中发挥积极的作用。

执笔: 柯江维、徐锦、冉飞

参与制定 (按所在单位拼音首字母排序): 大连儿童医院 (边兴艳); 丹东市中心医院 (赵晔); 复旦大学附属儿科医院 (徐锦、吴梓文); 复旦大学附属上海市第五人民医院 (沈芳); 复旦大学附属中山医院青浦分院 (龚倩); 广东省佛山市禅城中心医院 (周杰); 广州市妇女儿童医疗中心 (杨红玲); 贵州省人民医院 (冉飞); 贵阳市妇幼保健院 (渠巍); 哈尔滨市儿童医院 (杨铭华); 杭州市儿童医院 (吴亦栋); 河南省儿童医院 (杨俊梅); 河南省妇幼保健院 (贾丽婷); 湖南省儿童医院 (莫丽亚); 湖南省人民医院 (曹友德); 吉林大学白求恩第一医院 (艾青); 吉林省四平市中心人民医院 (郑宏图); 江苏省淮安市妇幼保健院 (吕艳关); 江苏省泗阳县人民医院 (张海燕); 江苏省宿迁市儿童医院 (朱丹); 江西省儿童医院 (柯江维、陈强、刘志强); 阆中市人民医院 (汤勇); 青岛市妇女儿童医院 (蒋玉红); 上海交通大学附属儿童医院 (张泓); 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 (唐振华、杨海鸥); 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 (潘秋辉、李怀远、程娟); 上海市第八人民医院 (王蕾); 上海市第四人民医院 (石毅); 上海市静安区市北医院 (王月妹); 上海市临床检验中心 (朱宇清); 上海市浦东新区周浦医院 (郑江花); 上海市长宁

区妇幼保健院 (龚波); 首都儿科研究所附属儿童医院 (马丽娟); 首都医科大学附属安贞医院 (袁慧); 四川大学华西第二医院 (江咏梅); 同济大学附属同济医院 (李冬); 襄阳市中心医院 (李智山); 长春中医药大学附属第三临床医院 (于宏波); 中国人民解放军北部战区总医院 (李云慧); 中国人民解放军海军军医大学附属长海医院 (蒋瑾瑾、刘善荣); 中国人民解放军总医院第七医学中心 (刘杰); 中山大学孙逸仙纪念医院 (段朝晖); 重庆医科大学附属儿童医院 (陈大鹏、李小强)。

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] WHO. 儿童: 降低死亡率[EB/OL]. (2018-09-19) [2021-02-01]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
- [2] UNGER S A, BOGAERT D. The respiratory microbiome and respiratory infections[J]. J Infect, 2017, 74 (Suppl 1): S84-S88.
- [3] MAHONY J B. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8 (11): 1273-1292.
- [4] ROSENTHAL C J, FRANKLIN E C, FRANGIONE B, et al. Isolation and partial characterization of SAA-an amyloid-related protein from human serum[J]. J Immunol, 1976, 116 (5): 1415-1418.
- [5] URIELI-SHOVAL S, LINKE R P, 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.
- [6] SACK G H Jr. Serum amyloid A (SAA) proteins[J]. Subcell Biochem, 2020, 94: 421-436.
- [7] CONNOLLY M, ROONEY P R, MCGARRY T, et al. Acute serum amyloid A is an endogenous TLR2 ligand that mediates inflammatory and angiogenic mechanisms[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (7): 1392-1398.
- [8] YE R D, SUN L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98 (6): 923-929.
- [9] YAMADA T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness[J]. Clin Chem Lab Med, 1999, 37 (4): 381-388.
- [10] GABAY C, KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. N Engl J Med, 1999, 340 (6): 448-454.
- [11] 姜剑巍, 杨宇, 应春妹. 乳胶增强免疫散射比浊法检测血清淀粉样蛋白A的应用评价[J]. 检验医学, 2015, 30 (1): 49-52.
- [12] 吕艳关, 赵玉杰, 林小飞. SAA、hs-CRP、IL-6联合检测

- 在儿童感染性疾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 (16) : 1935-1938.
- [13] MIWATA H, YAMADA T, OKADA M, et al. Serum amyloid A protein in acute viral infections[J]. Arch Dis Child, 1993, 68 (2) : 210-214.
- [14] NAKAYAMA T, SONODA S, URANO T, et al. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases[J]. Clin Chem, 1993, 39 (2) : 293-297.
- [15] DOWNES K J, WEISS S L, GERBER J S, et al. A pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: the Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6 (2) : 134-141.
- [16] 秦中华, 宋晓梅, 杜岩青, 等. 血清SAA/CRP、CD64对儿童甲型流感早期诊断的临床价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (1) : 61-64.
- [17] 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.
- [18] MIRAND A, PEIGUE-LAFEUILLE H. Clinical characteristics and course of hand, foot, and mouth disease[J]. Arch Pediatr, 2017, 24 (10) : 1036-1046.
- [19] FUJIMOTO T. Hand-foot-and-mouth disease, aseptic meningitis, and encephalitis caused by enterovirus[J]. Brain Nerve, 2018, 70 (2) : 121-131.
- [20] LIN W, SU Y, JIANG M, et al. Clinical features for 89 deaths of hand, foot and mouth disease in Guangxi, China, 2014[J]. Int J Infect Dis, 2017, 64: 15-19.
- [21] 赵昕峰, 吴亦栋, 高扬, 等. 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[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34 (7) : 419-421.
- [22] LIU J, HUANG P, HE Y, et al. Serum amyloid A and clusterin as potential predictive biomarkers for severe hand, foot and mouth disease by 2D-DIGE proteomics analysis[J]. PLoS One, 2014, 9 (9) : e108816.
- [23] ZHOU F, CHEN X, CHEN G, et al. Identification of SAA and ACTB as potential biomarker of patients with severe HFMD using iTRAQ quantitative proteomics[J]. Clin Biochem, 2019, 67: 1-6.
- [24] ARNON S, LITMANOVITZ I, REGEV R H, et al. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis[J]. J Perinatol, 2007, 27 (5) : 297-302.
- [25] HEDEGAARD S S, WISBORG K, HVAS A M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47 (3) : 117-124.
- [26] 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.
- [27] ENGUIX A, REY C, CONCHA A, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children[J]. Intensive Care Med, 2001, 27 (1) : 211-215.
- [28] WU F, HOU X Q, SUN R R, et al. The predictive value of joint detection of serum amyloid protein A, PCT, and Hs-CRP in the diagnosis and efficacy of neonatal septicemia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (13) : 5904-5911.
- [29] NG P C, ANG I L, CHIU R W, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. J Clin Invest, 2010, 120 (8) : 2989-3000.
- [30] 查巍, 李林. SAA、CRP与WBC联合检测对儿童急性呼吸道细菌与肺炎支原体感染的鉴别诊断价值[J]. 安徽医学, 2020, 41 (4) : 421-424.
- [31] 高萍, 赵文娜, 高学松, 等. 儿童新型冠状病毒感染14例临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (10) : 904-907.
- [32] 王彬, 布学慧, 孔祥亘, 等. 成人37例与儿童10例新型冠状病毒肺炎的临床特点比较[J]. 山东大学学报 (医学版), 2020, 58 (10) : 112-116.
- [33] HUTTUNEN T, TEPPON A M, 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.
- [34] DOS ANJOS B L, GROTO H Z. 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.
- [35] 罗国忠, 贺海文, 杨永成, 等. 血清淀粉样蛋白A和C-反应蛋白在小儿感染性疾病早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12 (22) : 3368-3370.
- [36] 尹燕军, 袁宇峰, 肖玲, 等. 血清淀粉样蛋白A联合C反应蛋白检测在儿童消化道感染性疾病中的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2020, 38 (4) : 725-727.
- [37] 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.

(收稿日期: 2021-04-26)

(本文编辑: 李 欣)