

血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识

中国中西医结合学会检验医学专业委员会

通信作者:杨曦明,Email:yangximing2018@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.03.008



扫一扫下载指南原文

感染性疾病是临床常见的疾病类型。感染性疾病的病原体种类繁多、感染途径多样、症状和体征存在个体差异,如果不能及时明确诊断、有效治疗可引发严重后果。因此,如何对感染性疾病进行早期诊断和(或)鉴别诊断是临床亟待解决的实际问题。

目前对于感染性疾病的实验室检查手段有病原学检测(如微生物培养、病原体核酸、病原体抗原/抗体检测)以及血清学炎症标志物的检测。病原学检测是感染性疾病诊断的“金标准”,但常规微生物培养至少需要 18~48 h,其阴性结果并不能排除感染的发生;微生物质谱分析技术基于数据库中已有病原体信息,虽然可以鉴定细菌、真菌等,但是也要经过培养后才能鉴定,不能实现早期诊断。病原体核酸检测和抗原/抗体检测,虽然已经广泛运用于临床对病原体的鉴别,但仅限于部分常见病原体。近年来,血清学炎症标志物在感染性疾病诊疗过程中的价值逐步得到临床广泛认可。一些血清学炎症标志物既能在感染早期被检测出,又与疾病的严重程度和动态变化密切相关,有望成为感染性疾病临床诊疗过程中的理想标志物。

目前临床最常用的血清学炎症标志物有 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT),可较好辅助细菌感染的诊断,但对细菌之外的病毒、真菌、支原体、衣原体等病原体感染的诊断价值尚有待商榷。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种非特异性急性时相反应蛋白,其作为炎症标志物的临床价值近年来得到广泛关注。SAA 水平变化对于感染性疾病的早期诊断、危险评估、疗效观察及预后评价都具有重要临床价值。除了在细菌感染中升高外, SAA 在病毒感染中亦显著升高,根据其升高的程度与其他指标联合运用,可以提示细菌性或病毒性感染,

从而弥补了目前常用炎症标志物不能提示病毒感染的不足。尽管 SAA 的检测目前已在部分医疗机构开展,但临床及实验室对 SAA 的临床应用价值尚缺乏一致的认识,因此中国中西医结合学会检验医学专业委员会组织专家在综合文献调研并结合临床多学科深入研讨的基础上形成本共识,旨在为临床更有效地运用 SAA 辅助感染性疾病的临床诊疗提供参考。

一、SAA 概述

1. SAA 的分子结构:SAA 是一种由多基因编码合成的急性时相反应蛋白。SAA 基因位于 11 号染色体短臂,大小为 160 kb^[1]。人的 SAA 家族有 4 个成员:SAA1、SAA2、SAA3 和 SAA4^[2-3]。根据体内表达情况,SAA1 和 SAA2 基因合成 SAA1 和 SAA2 蛋白,称为急性期 SAA (acute SAA, A-SAA),在急性时相多种细胞中都可以合成,SAA1 和 SAA2 蛋白的氨基酸序列仅略有不同,相对分子质量在 11.6~11.7 kDa 之间^[4];SAA3 基因由于其中一个外显子中出现了 1 个碱基插入的编码位移,导致该处产生翻译终止信号,属于假基因;SAA4 基因合成组成型 SAA (constitutive SAA, C-SAA)^[1],在肝脏低水平表达,C-SAA 浓度并不随着病理性(病情)变化而变化^[5]。在常规 SAA 检测中,以及下文中所提到的 SAA,都是指 A-SAA。

2. SAA 的来源及代谢途径:正常人体内的 SAA 含量较低,机体受到刺激后(炎症、感染、损伤、肿瘤等)产生一系列细胞因子,调控 A-SAA 的表达升高,成为此时体内主要的 SAA。研究^[6]发现,正常组织细胞、肿瘤细胞以及动脉粥样硬化斑块中多种细胞能合成 A-SAA,提示肝外组织细胞中合成的 SAA 可作为免疫防御分子抵抗局部的炎症损伤。

SAA 作为在炎症发生时被高度诱导的急性期蛋白,在宿主防御中起着重要作用^[7]。在炎症刺激

急性期, SAA 由被激活的巨噬细胞和纤维母细胞快速大量合成和释放进入血液中, 并取代载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1), 经由 N 端与高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 迅速结合。SAA 浓度在感染 3~6 h 开始升高^[8], 半衰期约 50 min, 升高幅度可达正常值的 10~1 000 倍^[4]。清除病原体后又可迅速的降低至正常水平, 是反映机体感染情况和炎症恢复的灵敏指标。

SAA 主要通过存在于血液中、细胞表面及细胞内的蛋白酶降解, 肝脏是其主要降解场所。由于 SAA 难溶于水, 机体产生的 SAA 进入血液后迅速与 HDL 结合, 改变了 HDL 颗粒的特性, 使其颗粒增大, 密度增加, 影响机体胆固醇的代谢^[1]。SAA 与 HDL 解离后才能降解, HDL 可抑制 SAA 的降解。机体处于炎症状态时, SAA 合成增加和降解减慢致血中 SAA 持续升高^[3]。肝外细胞产生的 SAA 主要通过细胞间的黏黏附及内吞作用经细胞表面或细胞内的蛋白酶降解^[3,6]。

3. SAA 的检测方法: 目前检测 SAA 主要针对 A-SAA 亚型进行, SAA 的量值可溯源至 WHO 国际标准品 NIBSC code: 92/680。

现 SAA 在国内注册上市的检测方法有: 免疫比浊法、胶体金法、酶联免疫法、免疫荧光层析法等, 这些方法都是基于抗原抗体特异性结合反应进行的检测。免疫比浊法是现阶段国内对大样本进行批量检测较为普遍的方法, 其中免疫散射比浊法是临床上最早获得国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准的 SAA 检测方法, 可用于自动化仪器, 大大提高了 SAA 在临床中的检测速度, 同时也是现各方法中能够实现 SAA 可报告范围最大的方法学, 其最高上限可达 500~550 mg/L。

SAA 检测的样本要求除血清/血浆外, 在一些特定蛋白分析仪和即时检验 (point-of-care testing, POCT) 仪器上可使用全血样本。全血样本通过红细胞压积 (hematocrit, HCT) 校正后与血清/血浆样本有较好的一致性, 有助于 SAA 检测在各级医院门诊/急诊检验中的广泛应用。

4. SAA 的参考区间: 国外在酶联免疫法和免疫比浊法方法学的研究^[8-9]中, 血清 SAA 水平在健康人群中大多处于 3 mg/L 以下, 96% 小于 10 mg/L。SAA 水平不受性别和年龄影响, 血清 SAA 参考区间为 <10 mg/L, 当血清 SAA 水平 ≥ 10 mg/L 时提示病理状态 (感染性疾病、肿瘤等) 的可能^[7-10]。国内对健

康人小规模在胶体金法和散射免疫比浊法的研究^[11-12]提示血液中 SAA 的正常参考值为 <10 mg/L, 若血液中 SAA ≥ 10 mg/L 提示感染事件风险增加。现国内上市的 SAA 检测产品已经对血浆样本、全血样本与血清样本检测结果进行了一致性的性能验证, 全血样本、血浆样本与血清样本参考区间一致^[12]。新生儿脐血与母血 SAA 浓度明显不同, 表明 SAA 可能不跨胎盘转运^[13], 脐血 SAA 升高可成为新生儿感染的证据^[13-14]。

建议 1: SAA 的检测推荐采用定量的方法, 可采用免疫散射比浊法等 NMPA 批准的方法。血液中 SAA <10 mg/L 时, 提示感染的风险不高; 血液中 SAA ≥ 10 mg/L 时, 提示感染事件风险增加。

二、SAA 在感染性疾病中的应用

1. SAA 对病毒感染性疾病的诊断: SAA 作为急性时相反应蛋白, 在多种病毒感染急性期都有较显著的升高, 如流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、肠道病毒等^[15-16]。

在病毒感染急性期, SAA 水平明显升高, 通常在 10~100 mg/L, 而 WBC、CRP 和 PCT 一般无明显升高。病毒感染患者中, ROC 曲线下面积由大到小为 SAA > PCT > WBC > CRP (具体数值为 0.859、0.701、0.700、0.696)^[17], SAA 对病毒感染有较好的诊断准确性。

呼吸道感染时, SAA 水平在有症状的流感患者中显著升高^[18], 甚至在年龄 2 个月内的婴儿中升高也较明显^[19], 而 CRP 水平只在部分患者中轻度升高^[18]。在一项 254 例各种病毒感染急性期患儿的研究中, SAA 测定结果在 97% 麻疹、100% 水痘、95% 腮腺炎、99% Echo-30 病毒性脑膜炎患儿中都有显著升高, 而 56% 的急性期患儿 CRP 为正常^[20]。在一项 873 例手足口病患儿的研究中发现, SAA 能很好辅助手足口病的诊断, 取 10.3 mg/L 为诊断临界值, 其灵敏度高达 91.6%, 特异度高达 96.6%^[21]。SAA 的检测对手足口病的诊断具有重要补充价值, 有助于提高手足口病早期诊断的准确性^[22]。呼吸道病毒感染的患者通常在感染后 36~48 h 出现临床症状, 而 SAA 在病毒感染后逐渐升高, 上升时间早于 CRP, 且非常显著, 在第 3 至 4 天达到峰值, 是鉴别细菌感染与病毒感染的指标。在疾病恢复期 SAA 呈持续下降, 其下降速度较 CRP 更快^[23]。因此, SAA 作为反映机体感染和炎症控制的敏感指标, 对病毒性感染的诊断具有重要意义。

建议 2: 检测 SAA 对于辅助诊断病毒感染具有重要价

值,动态观察SAA水平变化,12~24 h复检,SAA水平持续高于10 mg/L而低于100 mg/L,病毒感染可能性大。

2. SAA对细菌感染性疾病的诊断:不同类型的细菌感染均能引起体内SAA水平上升。革兰阳性菌与革兰阴性菌感染SAA水平无明显差异^[23-24]。

几个常用指标在细菌感染患者中ROC曲线下面积由大到小为CRP>SAA>PCT>WBC(具体数值为0.995、0.990、0.955和0.853)^[17],CRP、SAA和PCT的ROC曲线下面积均在0.900以上,说明以上指标诊断细菌感染有较高准确性。在细菌性肺炎急性期SAA和CRP都会显著上升^[15],SAA上升的幅度更为显著,SAA的中位数水平为CRP的16.77倍^[15]。在流感嗜血杆菌、肺炎双球菌或金黄色葡萄球菌严重感染的细菌性脑膜炎患者中,SAA升高的中位数水平达800 mg/L,是CRP的3.5倍^[25]。在急性期细菌性尿路感染的研究中,血清SAA水平在感染的2~3 d高达800~900 mg/L,经过抗生素的有效治疗后,SAA迅速下降并恢复至正常值水平^[26]。在小儿^[27]和成人^[28]急性阑尾炎发生时,血清SAA水平会显著上升。

在比较相同部位细菌和病毒感染的研究中(如脑膜炎、腹泻等),SAA水平在细菌性感染的增幅高于病毒性感染,可达100~1 000 mg/L^[6,29]。

脓毒血症患者SAA有显著升高,而在新生儿败血症患者中SAA具有较高的诊断价值,其特异性和敏感性分别高达95%和82%,与CRP和PCT比较,诊断特异性SAA>CRP>PCT,诊断敏感性PCT>SAA>CRP^[30]。在新生儿败血症早期SAA即有明显升高^[31]。SAA对新生儿败血症的诊断具有较高的阴性预测价值。

建议3:SAA在细菌感染急性期的水平显著高于病毒感染急性期,SAA水平持续高于100 mg/L对于细菌感染的急性期具有较强的提示性作用。SAA对新生儿败血症的诊断具有较高的阴性预测价值。

3. SAA对其他感染性疾病的诊断:SAA在真菌感染(念珠菌)中升高的幅度与细菌感染相似^[23],甚至更高^[32],而CRP无明显升高。在肺炎支原体感染时,SAA也表现明显升高,升高幅度可达100 mg/L,是CRP的7.24倍^[20]。川崎病时,SAA升高幅度较高,平均达514 mg/L,是CRP的6.31倍^[20]。

建议4:SAA升高时需结合临床信息,以区别真菌、支原体等其他病原体的感染。

4. SAA对感染性疾病严重程度、预后和疗效的评估:SAA是一个较为敏感的急性炎症指标,其升

高的幅度主要取决于感染的严重程度。然而,SAA主要是参与急性期的炎症反应,在慢性感染中没有发挥作用^[33]。例如,在慢性乙肝和丙肝患者研究中,SAA浓度处于正常水平^[16]。

甲型流感急性期患者SAA水平大幅度升高,个别重症患者可超过500 mg/L甚至更高^[15]。处于康复期患者的SAA降至100 mg/L以下^[34-35]。对于病毒引起的下呼吸道感染,重症患者的SAA水平显著高于轻症组^[36],SAA下降的患者预后良好^[20]。

SAA在手足口病患者中可升高至正常水平的20倍,在重症患者中甚至高达1 000倍以上,因此,其升高水平能起着很好的鉴别和严重程度判断作用^[21,37]。

在细菌感染的住院患者中,入院24 h内SAA显著升高;抗生素治疗24 h后SAA呈下降趋势^[38]。在社区获得性肺炎患者治疗有效后SAA较CRP下降早。在评价治疗有效时,SAA水平较初始值降低30%以上视为抗生素治疗有效^[39]。

在新生儿败血症抗生素使用和疗效评估中,SAA可以有效指导45%的患儿停止不必要的抗生素治疗,并使16%的非败血症患儿提前中止抗生素使用^[40]。

由于SAA水平的升高或者下降能较及时地反映感染性疾病病情的发展情况,临床可根据患者SAA水平指导用药,当SAA呈现明显下降时,提示患者感染控制较好,治疗有效。

建议5:SAA可作为独立的因素对细菌、病毒等感染性疾病及炎症进行严重程度判断,大于500 mg/L提示病情严重;在预后评估方面,抗生素治疗24 h后下降30%可判断治疗有效,下降幅度越大,提示预后良好。

5. SAA联合CRP对急性期感染类型的鉴别:在病毒感染急性期,SAA水平明显升高,而CRP升高并不明显;在细菌感染急性期,CRP、SAA均会出现明显的升高,且SAA升高的幅度要高于CRP^[15]。

研究分析病毒感染患者单独检测CRP、SAA、WBC以及3个指标联合检测的诊断效率,曲线下面积(AUC值)在SAA、CRP和WBC的单独对病毒感染疾病检测时分别为0.83、0.54、0.72,而三个指标联合时为0.90,SAA/CRP比值为0.85。此外,SAA、CRP和WBC联合检测的回归分析中对细菌感染和病毒感染的正确判断率分别达92.25%和85.28%。3个指标联合检测的特异性、灵敏性和阳性预测值、阴性预测值都比单独检测时更高^[41]。不同类别病原体感染的患者常无特征性的临床表现,临床上

表1 感染性疾病SAA检测结果的临床提示

SAA 浓度	临床提示
<10 mg/L	病毒、细菌感染可能性小
10 mg/L~100 mg/L	病毒感染, 12~24 h 复查; 持续在 10~100 mg/L 水平, 病毒感染可能性大
100 mg/L~500 mg/L	细菌感染急性期可能性大, 抗生素治疗后 24 h SAA 水平下降 30% 提示治疗有效, 预后良好
≥500 mg/L	病毒感染(重症)、细菌感染, 抗生素治疗后 24 h SAA 水平下降 30% 提示治疗有效, 预后良好

注:表1中描述了感染性疾病诊断时SAA在不同浓度可能对应的临床提示。SAA是非特异性的炎症标志物,应在结合临床其他证据的前提下,进行相应诊断

表2 感染急性期SAA与CRP联合检测结果的临床提示

SAA 浓度	CRP 浓度	临床提示
<10 mg/L	正常参考区间内	无急性期炎症
10 mg/L~100 mg/L	正常或轻度升高	病毒感染(轻症)
100 mg/L~500 mg/L	> 50 mg/L	细菌感染, 动态观察SAA及CRP, 以评价治疗效果
≥500 mg/L	升高, 但≤50 mg/L	病毒感染(重症)、细菌感染, 12~24 h 复查

注:表2中描述了感染性疾病诊断时SAA联合CRP在不同浓度可能对应的临床提示。SAA联合CRP诊断感染性疾病,可提高诊断的特异性和灵敏性,但也应在结合临床其他证据的前提下,进行相应诊断

表3 SAA在非感染性疾病中的作用及临床意义

疾病	SAA 的作用	临床提示
类风湿性关节炎	促炎作用(炎症标志物), 促血管生成	SAA 的应用有助于观察类风湿性关节炎患者的疾病活跃性和炎症程度
肥胖	促炎作用, 胰岛素抵抗	肥胖者脂肪组织或血清中SAA表达增加, 并与BMI和胰岛素抵抗相关
Ⅱ型糖尿病	促炎作用, 可能是致病因素	SAA 是影响非胰岛素依赖型糖尿病或Ⅱ型糖尿病的发病机制。Ⅱ型糖尿病患者血浆SAA水平显著高于健康对照人群
动脉粥样硬化	促炎作用, 可能是致病因素	SAA 是动脉粥样硬化的早期炎症指标
慢性呼吸系统疾病	促炎作用	SAA 是慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的生物标志物。在变应性哮喘和鼻炎患者中, SAA 会显著升高(可升高至正常对照6倍左右)
肿瘤	急性期标志物	SAA 在不同类型的肿瘤性疾病患者中都会显著性的增加, 并且与肿瘤分期、疾病的严重程度和预后呈相关性
克罗恩病	急性期标志物	SAA 在克罗恩病患者中的水平高于其他炎症性肠道疾病
淀粉样变性病	致病因素	几乎所有的继发性淀粉样变性患者血清中SAA长时间维持在高浓度水平。对继发性淀粉样变性患者密切监测SAA水平有利于评估治疗的生化反应及判断预后

较多依靠经验进行诊断。而CRP和SAA的联合应用,有助于早期识别病毒或细菌感染,有利于更合理地对患者实施抗感染治疗,并有效改善患者的预后^[19]。

建议6:在感染性疾病早期诊断中,SAA联合CRP检测可对病毒和细菌感染进行早期识别:当SAA与CRP同时升高,提示细菌感染的可能;如果SAA升高而CRP不升高,提示病毒感染的可能。临床疗效评估需动态监测。

三、非感染性疾病的鉴别诊断

SAA除了在感染性疾病中显著升高外,在其他炎症条件下,如创伤、恶性肿瘤、自身免疫病等,也可能导致SAA升高^[25]。在一些慢性非感染性疾病

中,SAA有可能参与了疾病的发生、发展,其在疾病发展中的确切作用目前还未被完全阐明^[6]。

在类风湿性关节炎患者中SAA的应用有助于观察疾病活跃性和炎症的程度。类风湿性病变的滑膜组织中可产生SAA,进一步诱导血管生成、白细胞募集和趋化因子的表达等^[42-43]。在肥胖人群中,SAA主要发挥促炎^[44]和胰岛素抵抗作用。肥胖者脂肪组织或血清中SAA表达增加,BMI变化和胰岛素抵抗与SAA也存在相关性^[6]。SAA也会影响非胰岛素依赖型糖尿病和Ⅱ型糖尿病的发病机制。Ⅱ型糖尿病患者血清SAA水平显著高于健康对照人群,且浓度水平和Ⅱ型糖尿病的进程存在相关

性^[6]。SAA 也参与了动脉粥样硬化的致病机制,在动脉粥样硬化患者中 SAA 的水平明显比健康对照组高。SAA 也是动脉粥样硬化的早期炎症指标^[45]。在慢性呼吸系统疾病中,SAA 可以作为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的生物标志物^[46]。在变应性哮喘和鼻炎患者中,SAA 会显著升高^[47-48]。在肿瘤中,SAA 在不同类型的肿瘤型疾病患者中都会显著性的增加,并且与肿瘤分期、疾病的严重程度和预后呈相关性^[49-51]。SAA 是继发性组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,其在继发性淀粉样变性病的致病过程中发挥关键作用。几乎所有的继发性组织淀粉样变性患者血清中 SAA 长时间维持在高浓度水平。患者血清 SAA 可为该病的诊断、治疗及预后评估提供较好的参考信息^[52]。

建议 7:在进行感染性疾病诊断时,应结合临床对可引起 SAA 升高的非感染性疾病进行鉴别,以区别患者非感染性疾病的急性期。

四、结语

目前,临床常用的炎症标志物有多种,在感染性疾病的诊断、分层、治疗监测及预后评价中发挥重要作用,尤其对指导抗生素的合理使用有很大的帮助。SAA 作为血清学炎症标志物,在机体急性感染过程中发挥重要作用,与现有的血清学标志物相比有明显的优势。SAA 在感染急性期 3~6 h 内迅速升高,并且在疾病的恢复期迅速下降;在病毒性感染性疾病中,SAA 显著升高,CRP 不升高;在细菌感染性疾病中,SAA 的敏感性高于 CRP,上升早、幅度大。

随着对 SAA 蛋白结构、生物活性的了解、检测技术的不断成熟,作为一个近期以炎症标志物应用于临床的检测指标,SAA 对感染性疾病的早期诊断、疾病分层、治疗监测、预后评价等一定会发挥重要的价值。

参加本共识制定的单位及人员 刘贵建(中国中医科学院广安门医院),杨曦明(北京中医药大学东直门医院),高春芳(海军军医大学东方肝胆医院),李永哲(北京协和医院),张炳昌(山东省立医院),谢小兵(湖南中医药大学附属第一医院),汪俊军(东部战区总医院),曹永彤(北京中日友好医院),李永伟(河南省中医院),陈明峰(深圳市国赛生物技术研发中心实验室),崔天盆(武汉市第一医院),陈鸣(陆军军医大学西南医院),张义(山东齐鲁医院),卢志明(山东省临床检验中心),涂建成(中南大学检验系),任碧琼(湖南省第二人民医院),陶志华(浙江大学第二附属医

院),王伟(浙江省立同德医院),胡志东(天津医科大学总医院),王保龙(安徽省立医院),陈福祥(上海交通大学第九人民医院),秦晓松(中国医科大学附属盛京医院),洪国寿(厦门大学第一附属医院),姜晓峰(哈尔滨医科大学第四人民医院),周琳(海军军医大学长征医院),李海霞(北京大学第一医院),李琦(中国中医科学院西苑医院),袁慧(首都医科大学北京安贞医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sack GH Jr. Serum amyloid A -a review[J]. Mol Med, 2018, 24(1):46. DOI:10.1186/s10020-018-0047-0.
- [2] van der Hilst JC. Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. [J]. Sci Wor J, 2011, 11(2): 641-650. DOI: 10.1100/tsw.2011.64.
- [3] Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute - phase reactant[J]. Febs J, 1999, 265(2): 501-523. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00657.x.
- [4] Trenchevska O, Yassine HN, Borges CR, et al. Development of quantitative mass spectrometric immunoassay for serum amyloid A[J]. Biomarkers, 2016, 21(8): 1-9. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1201533.
- [5] Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 923-929. DOI: 10.1189/jlb.3VMR0315-080R.
- [6] 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. DOI: 10.1097/00062752-200001000-00012.
- [7] De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults [J]. Curr Med Chem, 2016, 23(17): 1725-1755. DOI: 10.2174/0929867323666160418114600.
- [8] 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. DOI: 10.1515 / CCLM.1999.063.
- [9] Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum[J]. Ann Clin Biochem, 1998, 35: 745-753. DOI: 10.1016/0009-2614(81)80224-2.
- [10] Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients[J]. Clin Biochem, 2017, 50(4-5): 206-209. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.008.
- [11] 费凤英,衣萍,林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1031-1033. DOI: 10.3969/j.issn.16738640.2014.10.011.
- [12] 血清淀粉样蛋白 A(SAA)测定试剂盒(散射比浊法)说明书. 深圳市国赛生物技术有限公司, 20170930 版[Z].
- [13] 余立清,余铭鹏. 血清淀粉样蛋白 A——一种新的载脂蛋白 ApoSAA[J]. 中华病理学杂志, 1995, 24(2): 113-115. DOI: 10.1007/BF02007173.

- [14] Mithal LB, Palac HL, Yogeve R, et al. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168677. DOI: 10.1371/journal.pone.0168677.
- [15] Lannergård A, Larsson A, Kragstjerg P. Correlations between serum amyloid A protein and C-reaction protein in infectious disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2003, 63(4): 267-272. DOI: 10.1080/00365510310001636.
- [16] 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. DOI: 10.1136/adc.68.2.210.
- [17] 王春晖, 刘露, 吴学联, 等. 感染性疾病实验室诊断方法的 Logistic 回归分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 395-397. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.028.
- [18] Whicher JT, Chambers RE, Higginson J, et al. Acute phase response of serum amyloid A protein and C reactive protein to the common cold and influenza[J]. J Clin Path, 1985, 38(3): 312-316. DOI: 10.1136/jcp.38.3.312.
- [19] About IML, Brand KH, Zomer A, et al. Prospective observational study in two Dutch hospitals to assess the performance of inflammatory plasma markers to determine disease severity of viral respiratory tract infections in children [J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e014596. DOI: 10.1136 / bmjopen-2016-014596.
- [20] 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. DOI: 10.1103/PhysRevE.91.042310.
- [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. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1000-6680. 2016.07.007.
- [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. DOI: 10.1371/journal.pone.0108816.
- [23] Fu Y, Chen J, Cai B, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive / negative bacteremia[J]. J Infect, 2012, 64(4): 438-440. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.12.019.
- [24] Qu J, L X, Liu Y, et al. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients[J]. Indian J Med Res, 2015, 141(3): 315-321. DOI: 10.4103 / 0971-5916. 156617.
- [25] 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. DOI: 10.1080 / 00365540310012235.
- [26] Casl MT, Sabljari-Matovinovi M, Kovacevi S, et al. Clinical relevance of serum amyloid A protein monitoring in urinary tract infections[J]. Ann Clin Biochem, 1993, 30(3): 272-277. DOI: 10.1177/000456329303000308.
- [27] Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, et al. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(1): 49-53. DOI: 10.1515/CCLM.2005.007.
- [28] Abbas MH, Choudhry MN, Hamza N, et al. Admission levels of serum amyloid a and procalcitonin are more predictive of the diagnosis of acute appendicitis compared with C-reactive protein[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014, 24(6): 488-494. DOI: 10.1097/SLE. 0000000000000067.
- [29] 胡蓉蓉. 血清淀粉样蛋白 A 和高敏 C 反应蛋白在儿童腹泻中的应用[J]. 检验医学, 2018, 33(3): 269-270. DOI: 10.3969/j. issn.1673-4130.2015.18.034.
- [30] Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview [J]. Microb Pathog, 2017, 107: 234-242. DOI: 10.1016 / j. micpath.2017.03.042.
- [31] Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis[J]. J Perina, 2007, 27(5): 297-302. DOI: 10.1038/sj.jp.7211682.
- [32] Akin H, Akalin H, Budak F, et al. Alterations of serum cytokine levels and their relation with inflammatory markers in candidemia[J]. Med Mycol, 2015, 53(3): 258-268. DOI: 10.1093/mmy/ myu084.
- [33] Lavie M, Voisset C, Vu-Dac N, et al. Serum amyloid A has antiviral activity against hepatitis C virus by inhibiting virus entry in a cell culture system[J]. Hepatology, 2006, 44(6): 1626-1634. DOI: 10.1002/hep.21406.
- [34] Choi S, Lim J Y, Kim Y, et al. Plasma proteomic analysis of patients infected with H1N1 influenza virus[J]. Proteomics, 2014, 14(16): 1933-1942. DOI: 10.1002/pmic.201400030.
- [35] Falsey AR, Walsh EE, Francis CW, et al. Response of C-reactive protein and serum amyloid A to influenza A infection in older adults[J]. J Infect Dis, 2001, 183(7): 995-999. DOI: 10.1086/319275.
- [36] 董梅, 匡铁吉, 杨彩娥, 等. 急性期反应蛋白与传染性非典型肺炎患者病情的相关性调查[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(5): 292. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2004.05.008.
- [37] 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.
- [38] Lannergård AL, Viberg A, Cars O, et al. The time course of body temperature, serum amyloid A protein, C-reactive protein and interleukin-6 in patients with bacterial infection during the initial 3 days of antibiotic therapy[J]. Scand J Infect Dis, 2009, 41(9): 663-671. DOI: 10.1080 / 00365540903127417.
- [39] 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. DOI: 10.3109/1354750X. 2011.607189.
- [40] Ng PC, Ang IL, Chiu RWK, 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. DOI: 10.1172/JCI40196.
- [41] 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.
- [42] Targońska-Stepniak B, Majdan M. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mediators Inflamm, 2014(2014): 793628. DOI: 10.1155/2014/793628.
- [43] Connolly M, Mullan RH, McCormick J, et al. Acute phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy[J].

- Arth Rheu, 2012, 64(4):1035-1045. DOI: 10.1002/art.33455.
- [44] Anderberg RJ, Meek RL, Hudkins KL, et al. Serum amyloid A and inflammation in diabetic kidney disease and podocytes[J]. Lab Invest, 2015, 95(6):697. DOI: 10.1038/labinvest.2015.38.
- [45] Lepedda AJL, Nieddu GL, Zinellu EL, et al. Proteomic analysis of plasma-purified VLDL, LDL, and HDL fractions from atherosclerotic patients undergoing carotid endarterectomy: identification of serum amyloid A as a potential marker[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013(2013): 385214. DOI: 10.1155/2013/385214.
- [46] Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(3):269-278. DOI: 10.1164/rccm.200705-678OC.
- [47] Rufo J, Taborda-Barata L, LourenãO O. Serum biomarkers in elderly asthma[J]. J Asthma, 2013, 50(10): 1011-1019. DOI: 10.3109/02770903.2013.834932.
- [48] Büyükoztürk S, Gelincik AA, Genç S, et al. Acute phase reactants in allergic airway disease[J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 204(3):209-213. DOI: 10.1620/tjem.204.209.
- [49] Cho WC, Yip T, Cheng WW, et al. Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis[J]. Br J Cancer, 2010, 102(12): 1731-1735. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605700.
- [50] Rong B, Liu H, Gao W, et al. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):836. DOI: 10.1186/s12885-016-2882-0.
- [51] 王胜,束新华,叶珍,等. 血清淀粉样蛋白 A 在肺癌诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(3): 220-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.03.016.
- [52] Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142(5): w13580. DOI: 10.4414/smw.2012.13580.
- (收稿日期:2018-12-18)
(本文编辑:韩昆)

·读者·作者·编者·

感谢审稿专家

中华检验医学杂志在各位读者、作者的关心与支持下走过了2018年,迎来了2019年。回首2018年,我们最大的成功是发表了更多的优秀稿件,获得了读者的好评。优秀稿件的质量除了作者的努力、编辑部的付出之外,还要感谢那些默默无闻的审稿专家的严格把关。我们每期杂志都刊登了编委会的专家名单,在这里我们更要感谢那些不是编委却也参与审稿工作的专家们!

名单如下(按姓氏拼音排序):安成、鲍春梅、边旭明、曹文俊、曹友德、曹正、常东、陈宝荣、陈东科、陈发林、陈福祥、陈慧芬、陈文明、陈曦、丛辉、崔丽艳、崔天盆、单斌、丁进亚、樊绮诗、范慧、冯珍如、俸家富、伏建峰、高红、高谦、顾春刚、顾长国、管青、郭健、韩晓红、胡波、胡朝军、胡成进、胡冬梅、胡琼英、胡云建、胡志坚、黄彬、黄海、黄宁、黄庆、黄涛、黄艳春、纪玲、江虹、蒋黎、接英、金英玉、康向东、柯培锋、匡红、李锋、李贵霞、李华、李健、李俊明、李林海、李绵洋、李琦、李士军、李炜焯、李向阳、李晓军、李岩、李艳君、李云春、李云慧、酆卫星、梁国威、梁红萍、廖秦平、林萍、林青、林勇、林裕龙、蔺静、刘朝晖、刘海鹏、刘家云、刘杰、刘新波、刘竞丽、刘树业、刘维薇、刘向祎、刘运德、姜金丽、卢仁泉、卢云雁、卢志明、

卢忠心、鲁炳怀、鲁辛辛、陆学东、罗燕萍、吕火焯、吕礼应、吕时铭、吕岳峰、马丽娟、毛远丽、门剑龙、莫丽亚、穆红、倪安平、倪培华、牛广华、牛华、牛文彦、潘秋辉、潘秀军、彭林、浦春、齐军、乔蕊、秦琴、秦晓光、邱广斌、邱玲、屈晨雪、渠巍、沈定霞、沈絮华、宋文琪、宋现让、孙朝晖、孙立山、孙鹭、孙长贵、汤瑾、汤庆丰、唐大海、唐玲丽、童永清、涂建成、万海英、万腊根、王波、王从容、王缚鲲、王会中、王惠民、王建中、王剑飏、王洁、王军、王懋杰、王甦民、王贤军、王欣茹、王学晶、魏建威、翁文浩、吴昊、吴亦栋、肖飞、徐晨明、徐国宾、徐建、徐建华、徐克前、徐宁、徐笑红、许宏涛、许建成、许俊堂、许戎、许瑞环、许晓红、薛凤霞、鄢盛恺、闫存玲、闫惠平、杨彬、杨德胜、杨红玲、杨红英、杨洪芬、杨会娟、杨军平、杨丽、杨启文、杨铁生、杨曦明、杨晓莉、杨泽华、杨振华、应春妹、余方友、袁慧、岳志刚、张新、张波、张福杰、张国军、张金艳、张珏、张利侠、张淑芳、张文利、张岩、张真路、张宗德、赵鸿梅、赵建宏、赵强元、赵锐、赵晓涛、赵秀英、赵一鸣、周东耀、周强、周铁丽、周玉球、周珍文、周洲、朱美财、朱平、朱赛楠、朱宇宁、宗晔、邹琳。

本刊编辑部