

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20243088

· 综述 ·

血清淀粉样蛋白 A 在新生儿败血症、坏死性小肠结肠炎早期诊断中的价值

宋思捷^{1,2,3}, 钟晓云^{1,2,3}

(1. 重庆医科大学附属妇女儿童医院儿科, 重庆 401147; 2. 重庆市妇幼保健院新生儿科, 重庆 401147; 3. 重庆市妇幼保健院围产医学中心, 重庆 401147)

[摘要] 新生儿早/晚发型败血症(EOS/LOS)、坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿期常见疾病, 严重病例预后不良。因早期临床表现不特异、诊断较困难, 现非特异性实验室检查(C反应蛋白, 降钙素原等)尚存缺点, 可能导致漏诊误诊。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是一种新型急性期反应物, 其在 EOS/LOS、NEC 早期即明显升高、持续时间久, 与疾病严重程度相关、且能反映治疗效果, 可作为这两种疾病诊治的生物标记物。本文就 SAA 及其在 EOS/LOS、NEC 早期诊断中的价值进行综述, 为该类疾病诊治提供新的参考。

[关键词] 血清淀粉样蛋白 A; 败血症; 坏死性小肠结肠炎; 新生儿; 早期诊断

[中图分类号] R722.13⁺1

The value of serum amyloid protein A in the early diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis

SONG Si-jie^{1,2,3}, ZHONG Xiao-yun^{1,2,3} (1. Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Department of Neonatology, Chongqing Health Center for Children and Women, Chongqing 401147, China; 3. Perinatal Medicine Center, Chongqing Health Center for Children and Women, Chongqing 401147, China)

[Abstract] Early/late onset sepsis (EOS/LOS) and necrotizing enterocolitis (NEC) are common diseases during the neonatal period, with poor prognosis in severe cases. The early clinical manifestations are not specific, the diagnosis is difficult, currently-used non-specific laboratory tests (C-reactive protein, procalcitonin, etc.) have disadvantages, which may lead to missed diagnosis or misdiagnosis. Serum amyloid A (SAA) is a novel acute phase reactant that increases significantly in the early stage of EOS/LOS and NEC, and lasts for a long time, it is related to the severity of the disease and can reflect the therapeutic effect, thus it can be used as a biomarker for diagnosis and treatment of these two diseases. This paper reviews SAA and its value in the early diagnosis of EOS/LOS and NEC, providing new references for the diagnosis and treatment of such diseases.

[Key words] serum amyloid protein A; sepsis; necrotizing enterocolitis; neonate; early diagnosis

由于抗菌药物围产期预防性使用, 新生儿败血症较过去减少^[1], 但仍是新生儿主要死因之一, 发病率为 0.5%~9.7%, 病死率为 9%~24.4%^[1-4]。新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种机制尚未阐明的肠道疾病, 常伴细菌感染, 其所致肠穿孔、腹膜炎等是新生儿不良预后主

要原因, 因此早期诊治非常重要。新生儿败血症和 NEC 的早期临床表现无特异性, 诊断困难。血培养是诊断败血症的金标准, 但一般需 2 d 才可获取结果, 且阳性率较低^[5]。一些非特异性实验室检查, 如急性期反应物[acute phase reactant, APR, 如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]、白细胞介素

[收稿日期] 2023-06-29

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM116); 重庆市妇幼保健院院级科研课题(2019YJQN01)

[作者简介] 宋思捷(1987-), 男(汉族), 贵州省贵阳市人, 主治医师, 主要从事新生儿感染及早产儿管理研究。

[通信作者] 钟晓云 E-mail: 13883519380@163.com

(interlukin, IL) - 6、IL-8 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)等,常用于此两种疾病的临床诊断。但 CRP 在感染早期有明显滞后性^[5-6],细胞因子半衰期均较短,在感染 12~24 h 后即明显降低,增加假阴性率,导致漏诊和误诊^[6-7]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是细菌感染早期标志物,亦被作为常用指标之一,但其在新生儿早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)中的诊断价值低于 CRP,且因其在新生儿生后几天内有生理性升高,影响其对 EOS 的诊断^[6]。中性粒细胞表面 CD64 分子诊断感染性疾病敏感性较高^[8],但因检验方法特殊尚未普及。以上标记物筛查组合对于败血症、NEC 有一定诊断价值,但阳性预测值仍然不高^[5]。因此,目前怀疑败血症和(或)NEC 的新生儿是否开始抗菌药物治疗及何时停止,对于临床医生仍是难题。

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 亦是一种 APR,在感染、外伤、缺血性损伤等疾病中有相关研究^[9-11],SAA 在新生儿败血症、NEC 中早期即明显升高,且能反映疾病严重程度和治疗效果,可作为新生儿败血症、NEC 等细菌性感染早期诊断非特异性指标之一。本文就 SAA 及其在新生儿败血症和 NEC 早期诊断中的价值进行综述。

1 SAA 概述

1.1 SAA 基因及转录 编码人 SAA 基因位于 11 号染色体短臂(11p15.1),其基因家族包含 SAA1、SAA2、SAA3 和 SAA4 四种基因^[11]。SAA1 和 SAA2 基因被称为“急性期 SAA”基因,其启动子区域含有核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和 IL-6 转录因子识别序列,能够被 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 诱导激活,编码机体急性期反应时分泌的 SAA,即急性期反应物 SAA(acute phase reactant serum amyloid A, A-SAA)。SAA 3 基因编码的第 43 个密码子为翻译终止信号,故不能编码蛋白。SAA4 基因属于结构基因,编码蛋白为结构性 SAA(constitutive SAA, C-SAA),是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)成分之一。C-SAA 蛋白在机体急性期反应时保持稳定水平。

A-SAA 基因转录主要由细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和细胞因子(IL-6、IL-1、TNF- α 等)诱导^[11],这些配体结合膜受体后激活转录因子 NF-IL6,诱导 A-SAA 基因转录。此外,A-SAA 基因转录可以通过自身产物 A-SAA 激活 TLR2/4 信

号通路,正反馈促进 A-SAA 蛋白合成。

1.2 SAA 生物学功能 SAA 是一种急性期反应淀粉样变前体蛋白,含有 104 个氨基酸,分子量为 11.5 kDa,受到刺激后在肝脏和肾脏迅速合成,血液中水平可增加 100~1 000 倍^[11]。SAA 生物学功能主要为:(1)参与炎症反应。在炎症反应中能募集免疫细胞如单核细胞、中性粒细胞等到靶组织,抵抗病原体入侵或应激^[10, 12]。诸多促/抗炎因子亦与 SAA 合成有关,因此 SAA 在调节炎症反应中起着关键作用^[10]。(2)参与固有免疫反应。SAA 可直接结合革兰阴性细菌,在这些细菌外膜蛋白 A 中可找到 SAA 的成分^[11]。SAA 与细菌结合后作为调理素发挥作用,促进免疫细胞吞噬细菌,促进 TNF- α 、IL-10 合成增加等^[11]。SAA 在正常浓度下可发挥上述作用,提示其可作为一种模式识别蛋白,参与机体固有免疫。(3)参与脂质代谢。SAA 也是一种参与脂质代谢的载脂蛋白。在急性期反应时,SAA 通过取代载脂蛋白 A-1 来部分重塑 HDL。与 SAA 结合的 HDL,其代谢途径从经典 HDL 胆固醇代谢逆运输转变为胆固醇循环途径,利于细胞修复^[13]。(4)影响血管生成。当 SAA 浓度达到 10~60 μ g/mL 时,其可作为血管生成蛋白发挥作用,刺激内皮细胞增殖、黏附,新血管形成^[14]。

2 SAA 在炎症反应中的作用

2.1 促进炎症因子分泌及炎症调节作用 SAA 在炎症反应中最重要作用是诱导 IL-1 β 的前体 pro-IL-1 β 合成,并激活 NRLP3 炎症小体^[15]。NRLP3 是目前研究最多的炎症小体,是细胞内炎症反应主要开关,其作用是将 pro-IL-1 β 转化为生物活性形式 IL-1 β ^[16]。SAA 能促进主要促炎免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞等)分泌成熟的 IL-1 β ;SAA 同时亦诱导其他促炎细胞因子,如 IL-1 α 、IL-6 等产生^[17]。SAA 诱导促炎细胞因子机制主要是激活 TLR2/TLR4 及 NRLP3 信号通路^[11]。通过抑制 TLR2/4 受体,SAA 促炎症作用被明显抑制;而通过沉默 NRLP3 基因或抑制 caspase-1, SAA 则失去促进 IL-1 β 分泌的作用^[18]。

SAA 调节炎症作用表现为:一方面为抗炎作用,较低浓度 SAA(0.1 μ g/mL)可抑制中性粒细胞氧化爆发;但另一方面,高浓度(50 μ g/mL)则可以刺激中性粒细胞氧化爆发^[19-20]。提示在正常或病理状态时,SAA 能表现出不同功能,促进或抑制中性

粒细胞炎症反应。

2.2 趋化作用 SAA 另一个重要促炎活性是其趋化作用,它能刺激免疫细胞等定向迁移^[10, 12]。不同细胞对 SAA 趋化作用的敏感性不同,单核和未成熟树突状细胞对 SAA 刺激较敏感,SAA 浓度在 12.5~100 ng/mL 即可发挥作用;而中性粒细胞则需 1 000 ng/mL 的浓度^[21-22]。SAA 还可以自分泌方式增强单核细胞迁移,以旁分泌方式通过 TLR2 通路增强中性粒细胞迁移^[19-20]。体内试验亦证实给小鼠皮下注射 SAA[10 或 50 μ g/d,或 3 μ g/(d·只)],48、72 h 后可引起中性粒细胞/单核细胞局部募集,5 d 达高峰^[11, 23]。

3 SAA 在新生儿 EOS 中的诊断价值

我国最新新生儿败血症诊断及治疗专家共识将 EOS 定义为发病时间 \leq 3 日龄,晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)为发病时间 $>$ 3 日龄^[5]。

SAA 在全身性感染早期即可升高,敏感性高,且持续时间长,容易被监测,因此被认为是新生儿败血症诊疗中较有前景的生物标志物。Liberatori 等^[24]测定了 8 例 EOS 早产儿及足月儿血 SAA 水平,发现 SAA 升高幅度、峰值等均符合 APR 预期。Arnon 等^[25]共纳入 104 例时龄 $<$ 72 h 足月儿,在怀疑 EOS 后测定 SAA、CRP、I/T 水平,结果显示 EOS 组 SAA 水平在 0、24、48 h 均高于非 EOS 组,24 h 为高峰;而 CRP 在 0 h 时两组比较差异无统计学意义,在 24、48 h 才出现显著差异。0 h 时 SAA 曲线下面积(area under curve, AUC)高于 CRP (0.987 VS 0.843),最佳截断值为 8 mg/L。与 CRP 相比,SAA 升高幅度更明显,经治疗后下降亦更快。该研究提示 SAA 在 EOS 早期诊断价值较高,且可反映治疗效果,可作为早期诊断 EOS 的指标之一;而 CRP 反应滞后,不利于 EOS 早期诊断。

一篇 Meta 分析^[26]纳入 9 项研究、共 823 例新生儿,结果显示在败血症临床症状出现前,0 h 及 8~96 h 后,SAA 均有较高诊断价值;总体上 SAA 检验准确性高于 CRP,0 h 时 SAA 合并灵敏度为 0.84、合并特异度为 0.89,与国内一项最新 Meta 分析^[27]的研究结论相似。此外,联合检测 SAA、PCT、CRP 有较高诊断价值(灵敏度 92%),值得临床应用^[28]。但三篇文献未区分是 EOS 还是 LOS。

国内外目前均无 SAA 对早产儿 EOS 诊断价值的报道。本课题组纳入了 500 余例早产儿,结果显

示 SAA 在生后 24 h 内早期诊断早产儿 EOS 的敏感性高于 CRP(未发表数据)。SAA 另一大优势是无需额外采血(可与末梢血常规一起)、减少医源性失血,可能更适用于早产儿,特别是极/超低出生体重儿 EOS 诊断。

此外,Mithal 等^[29]发现血培养阳性 EOS 新生儿脐血 SAA 水平明显升高,可用于感染高危因素监测。SAA 不通过胎盘,因此生后增高是新生儿体内自身合成的内源性产物,而非来源于母体^[25, 30]。

4 SAA 在新生儿 LOS 中的诊断价值

新生儿 LOS 因临床表现不典型,易致误/漏诊、抗菌药物使用不合理等。LOS 常为医院感染,病情较重、病死率高,在早产儿、低出生体重儿中发病率更高^[5]。因此能早期甄别 LOS 新生儿对于临床医生医疗决策非常重要。

在早产儿中,Arnon 等^[31]发现 SAA 在 LOS 组中升高,在革兰阴性菌 LOS 中升高更明显;与 CRP、WBC、I/T 相比,SAA 灵敏度(100%)、特异度(93%)和阳性预测值(positive predictive value, PPV,96%)均最高。然而该研究局限性在于未进行动态性评估。因此,该课题组进一步研究了 SAA 在 LOS 时的动态变化^[32],发现 SAA 在早产儿 LOS 组中 0、8 h 即升高,而 CRP 在 24 h 才升高,IL-6 仅在 0 h 时升高。通过治疗,SAA 较 CRP 更快恢复正常,与前述 EOS 研究结论一致。SAA 在 0、8 h 时 AUC 最大[0.81(0.49, 0.97)],高于 CRP[0.62(0.39, 0.89)]和 IL-6[0.65(0.35, 0.76)],最佳截断值为 10 mg/L。此外,SAA 在早产儿暴发性 LOS(发病后 3 d 内死亡)尚未出现临床症状前升高^[32-33]。我国汪盈等^[34]在极低出生体重儿 LOS 中发现,SAA 在 0 h 时较 CD64、CRP 灵敏度高,为 83.8%。上述研究均显示出 SAA 在早产儿 LOS 早期诊断中的优势。

对于足月儿,SAA 在 LOS 组 0 h、1 d、3 d 时高于对照组(均 $P<$ 0.001),0 h 时 SAA 诊断 LOS 的 AUC 值为 0.929^[35];当 SAA 切割值为 11.3 mg/L 时,灵敏度为 78%,特异度为 100%。血培养阳性 LOS 组 SAA 水平高于临床 LOS 组^[35],而前述早产儿 LOS 中未得出此结论^[32]。可能与早产儿及足月儿感染时免疫应答能力不同,或是与细菌谱不同有关,亦可能是样本量影响。

综上所述,SAA 在早产及足月儿 LOS 中早期

诊断价值强于 CRP、IL-6, 可作为非特异性指标之一, 早期甄别出 LOS 新生儿, 积极治疗, 改善预后。但目前相关高质量临床研究较少, 不同研究结论有差异, 尚需更多大样本、高质量、多中心临床研究来证实 SAA 在 LOS 早期诊断中的价值。

我国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会关于 SAA 在儿童感染性疾病最新专家共识中指出 SAA 是新生儿败血症诊断和预后随访的敏感指标^[36]。SAA 联合 CRP 对细菌感染的早期诊断效能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^[36], 值得用于新生儿败血症的临床监测。PCT 是我国新生儿败血症诊疗共识推荐指标^[5], 但目前国内外均无比较 PCT 与 SAA 在新生儿败血症早期诊断价值的研究, 可考虑在未来进行相关研究。

5 SAA 与 NEC

5.1 血 SAA 在 NEC 中的诊断价值

NEC 严重威胁新生儿生命, 机制尚未阐明, 与早产、感染、肠道缺血缺氧等有关。其所致肠穿孔、腹膜炎、短肠综合征等是新生儿死亡、致残的主要原因, 因此早期诊治非常重要。我国 2021 年最新 NEC 临床诊疗指南推荐 CRP、PCT、IL-6 等炎症指标用于 NEC 诊断和治疗效果监测^[37]。

Cetinkaya 等^[38]发现血 SAA 在早产儿 NEC 组 0、24、48 h 时升高, 且 NEC II/III 期血 SAA 水平高于 I 期 ($P = 0.018$)^[39-40]; 血 SAA 水平与 NEC 影像学 Bell 分期、CRP/IL-6 水平亦明显相关。因此血 SAA 可作为 NEC 早期诊断标记, 对 NEC 分度也有预测价值。2010 年香港中文大学 Ng 等^[41]通过蛋白质组学方法发现, 在 NEC 和 LOS 中 SAA 是最有价值的生物标志物之一。目前内地尚无评价 SAA 在 NEC 中诊断价值的临床研究, 本课题组分析了近 1 年内 NEC 新生儿的临床资料, 发现 SAA 在 NEC I ~ III 期新生儿中均增高, 早期敏感性高于 CRP (未发表数据)。

5.2 尿 SAA 在 NEC 中的诊断价值

鉴于早产儿特别是极/超低出生体重儿血容量少, 采血过多可致医源性贫血^[42], 且增加痛苦感受。因此, 一些学者期望通过无创的方法预测和诊断 NEC。SAA 分子量较小, 仅 11.5 kDa, 可经过尿代谢, 可以作为无创监测指标之一。

研究^[43-44]发现尿 SAA 在重度 NEC 组 (定义为

需手术治疗或 Bell III 期) 中升高, 且 NEC 外科组高于非外科组 ($P = 0.007$), NEC III 期组高于 II 期组 ($P = 0.010$)。区别外科 NEC 与非外科 NEC 组尿 SAA 临界值为 34.4 ng/mL (灵敏度 83%、特异度 83%)。虽两项研究样本量较小, 但仍提示尿 SAA 可以作为判断 NEC 程度的无创监测指标之一。目前国外尿 SAA 与 NEC 相关研究及样本量均较少, 而国内尚无研究, 但因其无创优势, 在早产儿、特别是极/超低出生体重儿 NEC 诊断、预后判断中可能有较好应用前景, 可作为未来 NEC 研究方向之一。

6 SAA 的检测方法

现有 SAA 检测方法均基于免疫学, 如放射免疫分析法、放射免疫扩散法、酶联免疫吸附法 (ELISA)、免疫比浊法和免疫散射比浊法等^[11]。其中后两种检测法为全自动方法, 且不需额外采血、可与血常规一起进行, 因其便利性已逐步应用于临床检验科; 但检测低限为 3.3~5 mg/L, 敏感性稍低。前三种方法因放射性、耗时等缺点, 主要用于科研实验室; 但检测低限可达 0.2 $\mu\text{g/L}$, 甚至达 ng 水平, 灵敏度高, 目前市场上已有试剂盒供应。目前所有 SAA 检测方法均使用多克隆抗体, 故检测的是血中总 SAA 水平, 不能区分 SAA 亚型。

7 总结

据目前研究结论, SAA 与其他常用标志物 (CRP、PCT) 比较有以下特点: (1) SAA 较 CRP 敏感, 早期即可显著升高^[25-26]。(2) 尚无研究比较 SAA 与 PCT 在新生儿败血症早期诊断中的价值。SAA 和 PCT 在 NEC 诊断中均是较敏感和可靠的指标^[40], 但 SAA 较 PCT 价格低廉数倍, 且可与血常规一起进行检测 (末梢血), 不增加额外采血量。(3) SAA 升高幅度可反映疾病严重程度, 动态监测可反映治疗效果^[29, 38-39]。(4) SAA 可经尿代谢, 可以成为新生儿败血症、NEC 无创监测指标之一^[43-44]。

虽然 SAA 在 EOS/LOS、NEC 早期诊断中有一定价值, 但仍有局限性: (1) 因 SAA 在外伤、缺血性损伤、病毒感染等时亦可增高^[9-11], 会降低其在 EOS/LOS 及 NEC 诊断中的特异度。(2) SAA 敏感性较高, 若诊断临界值设置较低, 可能会带来不必要的抗菌药物使用增加和使用时间延长, 建议与 CRP 或其他标志物联用^[36]。(3) 鉴于 EOS/LOS 诊

断标准在不同国家或中心有差异,故本综述所提及不同研究中 EOS/LOS 诊断标准可能存在异质性,实际应用时需加以区分。

综上所述,SAA 在新生儿败血症、NEC 中早期即明显升高,诊断准确性优于 CRP、PCT、IL-6 等常用炎症指标,可以用于早期临床诊断、随访及预后评估。但目前国内外高质量临床研究较少,上述研究纳入病例数亦较少,尚需更多大样本、高质量研究论证 SAA 在上述疾病中的诊断价值。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182894.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis; a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223 - 230.
- [3] Goel N, Shrestha S, Smith R, et al. Screening for early onset neonatal sepsis; nice guidance-based practice versus projected application of the Kaiser permanente sepsis risk calculator in the UK population[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(2): 118 - 122.
- [4] Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis; clinical practice guidelines[J]. *Early Hum Dev*, 2017, 105: 25 - 33.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252 - 257. The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatric, Chinese Medical Association, Professional Committee of Infectious Diseases, Neonatology Society, Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the diagnosis and management of neonatal sepsis (version 2019)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2019, 57(4): 252 - 257.
- [6] Liu CM, Fang CZ, He Q, et al. The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(5): 629 - 635.
- [7] 赵凤霞, 刘光辉, 张健. IL-6 和 IL-8 在诊断新生儿败血症中的价值研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(12): 1311 - 1315. Zhao FX, Liu GH, Zhang J. Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2015, 17(12): 1311 - 1315.
- [8] Hashem HE, El Masry SA, Mokhtar AM, et al. Valuable role of neutrophil CD64 and highly sensitive CRP biomarkers for diagnostic, monitoring, and prognostic evaluations of sepsis patients in neonatal ICUs[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6214363.
- [9] Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 46.
- [10] De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 30: 55 - 69.
- [11] Zhang Y, Zhang J, Sheng HM, et al. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 25 - 80.
- [12] 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.
- [13] Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(6): 923 - 929.
- [14] Lv M, Xia YF, Li B, et al. Serum amyloid A stimulates vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and angiogenesis[J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(1): 71 - 81.
- [15] Shridas P, De Beer MC, Webb NR. High-density lipoprotein inhibits serum amyloid A-mediated reactive oxygen species generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34): 13257 - 13269.
- [16] Yu X, Lan PX, Hou XB, et al. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing the NF- κ B pathway and ROS production[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 693 - 702.
- [17] Ather JL, Ckless K, Martin R, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome and promotes Th17 allergic asthma in mice[J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 64 - 73.
- [18] Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway[J]. *J Immunol*, 2011, 186(11): 6119 - 6128.
- [19] Gatt ME, Urieli-Shoval S, Preciado-Patt L, et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils[J]. *J Lab Clin Med*, 1998, 132(5): 414 - 420.
- [20] Linke RP, Bock V, Valet G, et al. Inhibition of the oxidative burst response of N-formyl peptide-stimulated neutrophils by serum amyloid-A protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 176(3): 1100 - 1105.
- [21] Gouwy M, De Buck M, Pörtner N, et al. Serum amyloid A chemoattracts immature dendritic cells and indirectly provokes monocyte chemotaxis by induction of cooperating CC and CXC chemokines[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1): 101 - 112.
- [22] De Buck M, Berghmans N, Pörtner N, et al. Serum amyloid A1 α induces paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and directly synergizes with this chemokine via CXCR2 and formyl peptide receptor 2 to recruit neutrophils[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(6): 1049 - 1060.

- [23] He RL, Zhou J, Hanson CZ, et al. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via toll-like receptor 2[J]. *Blood*, 2009, 113(2): 429 – 437.
- [24] Liberatori S, Bini L, De Felice C, et al. Acute-phase proteins in perinatal human plasma[J]. *Electrophoresis*, 1997, 18(3 – 4): 520 – 526.
- [25] Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, et al. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(5): 297 – 302.
- [26] Yuan HN, Huang J, Lv BK, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a Meta-analysis[J]. *Bio-med Res Int*, 2013, 2013: 520294.
- [27] 梁晨, 任静静, 弓伟华, 等. 血清淀粉酶样蛋白 A 对诊断新生儿败血症的准确性的 Meta 分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2020, 11(3): 25 – 32, 39.
- Liang C, Ren JJ, Gong WH, et al. Meta-analysis of the accuracy of serum amyloid-like protein A in the diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Chinese Journal of Women and Children Health*, 2020, 11(3): 25 – 32, 39.
- [28] Wu F, Hou XQ, Sun RR, 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] Mithal LB, Palac HL, Yogev R, et al. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168677.
- [30] de Villiers WJ, Louw JP, Strachan AF, et al. C-reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and Labour[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, 97(8): 725 – 730.
- [31] Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid A protein in the early detection of late-onset bacterial sepsis in preterm infants[J]. *J Perinat Med*, 2002, 30(4): 329 – 332.
- [32] Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants[J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(2): 105 – 110.
- [33] Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants[J]. *J Perinat Med*, 2004, 32(2): 176 – 180.
- [34] 汪盈, 黄玉梅, 李海静, 等. C-反应蛋白、中性粒细胞表面抗原 CD64 及血清淀粉酶 A 蛋白对极低出生体重儿败血症的早期诊断价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(1): 25 – 29.
- Wang Y, Huang YM, Li HJ, et al. Early diagnosis of sepsis with C-reactive protein, serum amyloid A and CD64 in very low birth weight infants[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2013, 16(1): 25 – 29.
- [35] Bourika V, Hantzi E, Michos A, et al. Clinical value of serum amyloid-A protein, high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein-A1 in the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 749 – 755.
- [36] 中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会. 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[J]. *检验医学*, 2021, 36(7): 685 – 690.
- Clinical Diagnosis and Experimental Medicine Branch of China Maternal and Child Health Association. Expert consensus on the use of SAA alone and combined with CRP in pediatric infectious diseases[J]. *Laboratory Medicine*, 2021, 36(7): 685 – 690.
- [37] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(1): 1 – 11.
- Evidence-Based Medicine Group. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020) [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2021, 23(1): 1 – 11.
- [38] Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, et al. The efficacy of serial serum amyloid A measurements for diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *Pediatr Surg Int*, 2010, 26(8): 835 – 841.
- [39] Eras Z, Oğuz S, Dizdar EA, et al. Serum amyloid-A levels in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25(4): 233 – 237.
- [40] Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, et al. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(8): 1482 – 1489.
- [41] 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.
- [42] Bhat A, Upadhyay A, Jaiswal V, et al. Validity of non-invasive point-of-care hemoglobin estimation in healthy and sick children – a method comparison study [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(2): 171 – 179.
- [43] Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90834.
- [44] Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA can diagnose and predict the disease course in necrotizing enterocolitis at the early stage of disease[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 3074313.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:宋思捷, 钟晓云. 血清淀粉酶样蛋白 A 在新生儿败血症、坏死性小肠结肠炎早期诊断中的价值[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(3): 385 – 390. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243088.

Cite this article as: SONG Si-jie, ZHONG Xiao-yun. The value of serum amyloid protein A in the early diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(3): 385 – 390. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243088.