

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1444.013.html\(2021-07-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1444.013.html(2021-07-24))SAA、SAA/L 和 D-二聚体联合检测在新型
冠状病毒肺炎预后中的价值王焱,贺小康,吴清明[△]

(武汉科技大学附属天佑医院,武汉 430065)

[摘要] **目的** 探究联合检测血清淀粉样蛋白 A(SAA)、SAA 与血清淋巴细胞计数比值(SAA/L)、D-二聚体水平对新型冠状病毒肺炎预后的判断价值。**方法** 收集 2020 年 1 月 18 日至 2020 年 2 月 26 日该院通过病原学核酸检测阳性的 116 例新型冠状病毒肺炎确诊患者资料,研究其入院时、住院 3~5 d、复合终点时外周血 SAA、SAA/L、D-二聚体的动态变化,与转归进行对比分析。**结果** 死亡患者 SAA、SAA/L、D-二聚体 3 个时间点检测水平均明显高于出院患者。复合终点时 SAA+SAA/L+D-二聚体三者联合区分出院和死亡患者的曲线下面积(AUC)最高,为 0.995(95%CI:0.985~0.998),而 SAA/L 为 0.981(95%CI:0.956~0.987)、SAA 为 0.969(95%CI:0.934~0.986),D-二聚体为 0.928(95%CI:0.823~0.948),且死亡患者 3 个指标水平均持续增高,尤其 D-二聚体在死亡前达最高峰,出院患者则持续下降。**结论** SAA+SAA/L+D-二聚体三者联合检测对新型冠状病毒肺炎预后的判断价值高。

[关键词] 冠状病毒感染;肺炎;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;血清淀粉样蛋白 A;血清淀粉样蛋白 A 与血清淋巴细胞计数比值;D-二聚体;预后

[中图分类号] R512.99

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)18-3190-04

Value of combined detection of SAA,SAA/L and D-dimer
in the prognosis of COVID-19WANG Yan, HE Xiaokang, WU Qingming[△](Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology,
Wuhan, Hubei 430065, China)

[Abstract] **Objective** To explore the prognostic value of combined detection of serum amyloid A (SAA), ratio of SAA to serum lymphocyte count (SAA/L), D-dimer levels in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The data of 116 patients who were admitted to hospital from January 18, 2020 to February 26, 2020 were collected. Studied the dynamic changes of peripheral blood SAA, SAA/L, and D-dimer at the time of admission, 3—5 days of hospitalization, and composite end point, compared and analyzed the results. **Results** The levels of SAA, SAA/L and D-dimer at these three time points in dead patients were significantly higher than those in discharged patients. At the composite endpoint, area under the curve (AUC) of SAA+SAA/L+D-dimer in distinguishing discharge and death was the highest with 0.995 (95% CI:0.985—0.998), while SAA/L was 0.981 (95% CI:0.956—0.987), SAA/L was 0.981 (95% CI:0.956—0.987), SAA is 0.969 (95% CI:0.934—0.986), D-dimer was 0.928 (95% CI:0.823—0.948), and the three indicators of dying patients continued to increase, especially D-dimer reached the highest peak before death, while discharged patients continued to decline. **Conclusion** The combined detection of SAA+SAA/L+D-dimer is of high value in judging the prognosis of COVID-19.

[Key words] coronavirus infections; pneumonia; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; corona virus disease 2019; serum amyloid A; ratio of serum amyloid A to serum lymphocyte count; D-dimer; prognosis

新型冠状病毒肺炎是由严重急性呼吸综合征冠
状病毒 2(severe acute respiratory syndrome corona-

virus 2, SARS-CoV-2)引起的肺部炎症,传染性极强,
传播途径广泛^[1-3]。新型冠状病毒肺炎患者的临床表

现主要为发热、咳嗽,少数伴有肌肉痛及四肢无力,不典型的症状包括咳痰、头痛、咯血等,重症患者常有呼吸衰竭^[4-6]。因此,早期判别该病的严重程度及预后显得尤为重要。本文研究了新型冠状病毒肺炎患者的外周血炎症指标的动态变化,包括外周血血清淀粉样蛋白 A(SAA)、SAA 与血清淋巴细胞计数比值(SAA/L)、D-二聚体,以探讨新型冠状病毒肺炎患者这些炎症指标的动态变化规律,明确每个指标是否可用作新型冠状病毒肺炎的病情严重程度和预后判断,及三者联合检测是否对预后具有判断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月 18 日至 2020 年 2 月 26 日经本院 SARS-CoV-2 核酸检测结果为阳性的 116 例住院患者为研究对象。纳入标准:(1)完成了本研究要求的实验室数据采集及临床病情评估,临床病情评估判断标准及治疗方法,均按照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)》^[7] 诊断标准,按临床特点将病例分为出院、好转、加重和死亡;(2)研究复合终点 2020 年 2 月 26 日之前的治愈出院患者及死亡病例;(3)2020 年 2 月 26 日在院正在治疗的病例,住院时间 14 d 以上。排除标准:(1)3 次实验室数据收集不全者;(2)既往有血液系统疾病,长期服用抗凝药物及慢性肝肾疾病等患者。116 例患者中男 62 例,女 54 例,年龄 33~89 岁,平均(61.4±12.9)岁。本研究经武汉科技大学医学伦理委员会批准。

1.2 方法

统计 2020 年 2 月 26 日之前出院及死亡例数,分 3 个时间点采集实验数据:入院时、住院 3~5 d、复合终点时,采集外周血检测 SAA、SAA/L、D-二聚体,同时判定患者病情转归。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用多因素方差分析 H 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能;相关性分析采用 Spearman 相关系数来衡量本研究中分级定序变量之间的相关程度,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

不同转归入院时 SAA、SAA/L、D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 住院 3~5 d 时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

不同转归住院 3~5 d 时 SAA、SAA/L、D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 复合终点时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

不同转归复合终点时 SAA、SAA/L、D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。ROC 曲线显示,在区分新型冠状病毒肺炎出院和死亡患者的曲线下面积(AUC)由大到小分别为 SAA + SAA/L + D-二聚体[0.995(0.985, 0.998)]、SAA/L [0.981(0.956, 0.987)]、SAA [0.969(0.934, 0.986)]、D-二聚体[0.928(0.823, 0.948)],三者联合诊断新型冠状病毒肺炎的效能最高,见图 1。

2.4 3 次检测 SAA、SAA/L、D-二聚体动态变化与预后的关系

随着 3 次检测时间的不同,SAA、SAA/L、D-二聚体水平也有明显的变化,在病情变化过程中,死亡患者 SAA、SAA/L、D-二聚体 3 个时间点检测水平均明显高于出院患者。且死亡患者 3 个指标均持续增高,尤其 D-二聚体在复合终点时达最高峰,而出院患者则持续下降,见表 4。

表 1 入院时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

转归	n	SAA			SAA/L			D-二聚体				
		平均水平 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	<10 mg/L(n)	10~200 mg/L(n)	>200 mg/L(n)	平均水平 ($\bar{x} \pm s$)	<10 (n)	10~200 (n)	>200 (n)	平均水平 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	<0.55 μ g/L(n)	≥ 0.55 μ g/L(n)
出院	67	137.54±77.37	7	27	33	201.27±174.82	50	17	0	0.31±0.29	53	14
好转	28	148.54±73.33	2	10	16	221.36±184.87	15	10	3	0.66±0.61	16	12
加重	5	156.60±72.81	1	1	3	265.86±371.01	0	2	3	0.36±0.30	4	1
死亡	16	172.18±53.21	1	5	10	368.11±212.81	0	2	14	0.95±0.83	5	11
合计	116	145.79±73.45	11	43	62	137.49±59.77	74	23	19	0.49±0.44	78	38
χ^2		2.306				15.807				15.356		
P		0.001				0.015				0.002		

表 2 住院 3~5 d 时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

转归	n	SAA			SAA/L			D-二聚体				
		平均水平 ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	<10 mg/L(n)	10~200 mg/L(n)	>200 mg/L(n)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$)	<10 (n)	10~200 (n)	>200 (n)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	<0.55 μ g/L(n)	≥ 0.55 μ g/L(n)
出院	67	68.17 \pm 67.16	24	34	9	63.38 \pm 61.27	26	34	7	0.65 \pm 0.60	38	29
好转	28	110.36 \pm 83.79	6	11	11	110.09 \pm 99.67	6	16	6	1.55 \pm 1.13	4	24
加重	5	143.80 \pm 73.04	0	3	2	239.94 \pm 110.09	0	1	4	2.65 \pm 0.43	0	5
死亡	16	117.13 \pm 50.20	0	5	11	305.12 \pm 127.50	0	3	13	3.12 \pm 2.63	1	15
合计	116	97.57 \pm 81.87	30	53	33	193.47 \pm 108.52	32	54	30	1.29 \pm 1.04	43	73
χ^2		26.629				26.777				44.591		
P		<0.001				<0.001				<0.001		

表 3 复合终点时 SAA、SAA/L、D-二聚体与预后的关系

转归	n	SAA			SAA/L			D-二聚体				
		平均水平 ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	<10 mg/L(n)	10~200 mg/L(n)	>200 mg/L(n)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$)	<10 (n)	10~200 (n)	>200 (n)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	<0.55 μ g/L(n)	≥ 0.55 μ g/L(n)
出院	67	4.69 \pm 4.11	46	21	0	5.44 \pm 2.43	50	17	0	0.59 \pm 0.52	48	19
好转	28	17.57 \pm 15.98	13	15	0	52.32 \pm 35.90	15	10	3	1.06 \pm 0.74	10	18
加重	5	109.96 \pm 85.95	0	3	2	211.64 \pm 165.43	0	2	3	2.62 \pm 0.53	0	5
死亡	16	188.25 \pm 24.69	0	4	12	550.66 \pm 438.98	0	2	14	3.50 \pm 1.86	1	15
合计	116	40.46 \pm 8.27	59	43	14	100.85 \pm 15.86	74	23	19	3.56 \pm 2.91	59	57
χ^2		67.6				71.62				33.28		
P		<0.001				<0.001				<0.001		

表 4 3 次检测 SAA、SAA/L、D-二聚体动态变化与预后的关系($\bar{x}\pm s$)

时间	SAA(mg/L)		SAA/L		D-二聚体(μ g/L)	
	出院	死亡	出院	死亡	出院	死亡
入院时	137.54 \pm 77.37	172.18 \pm 53.21	201.27 \pm 174.82	368.11 \pm 212.81	0.31 \pm 0.29	0.95 \pm 0.83
住院 3~5 d 时	68.17 \pm 67.16	117.13 \pm 50.20	63.38 \pm 61.27	305.12 \pm 127.50	0.65 \pm 0.60	3.12 \pm 2.63
复合终点时	4.69 \pm 4.11	188.25 \pm 24.69	5.44 \pm 2.43	550.66 \pm 438.98	0.59 \pm 0.52	3.50 \pm 1.86

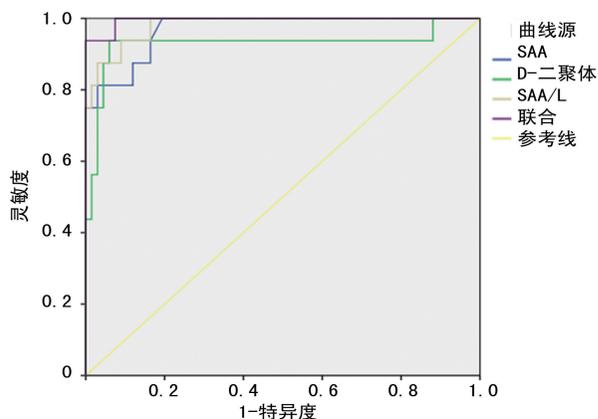


图 1 SAA、SAA/L、D-二聚体及 SAA+SAA/L+D-二聚体三者联合诊断的 ROC 曲线

3 讨论

目前,新型冠状病毒肺炎主要通过病毒核酸检测

来确诊,结合呼吸频率、脉搏、动脉血氧分压等基本生命体征及白细胞计数、C-反应蛋白等实验室检测指标来综合评估患者病情分型及病情变化,但这种诊断缺乏特异性,因此,寻找可简便、快速辅助诊断新型冠状病毒肺炎的实验室指标,尽早采取重症监护治疗,可改善患者的预后及有效降低死亡率。

房晓伟等^[8]研究发现,新型冠状病毒肺炎重型和危重型患者中性粒细胞绝对数、中性粒细胞比例、C-反应蛋白明显升高,而淋巴细胞绝对数和淋巴细胞比例明显下降。陈亚娟等^[9]研究发现,新型冠状病毒肺炎患者 C-反应蛋白、白细胞介素(IL)-6、降钙素原均有不同程度的增高,且疾病程度越严重,水平升高越明显。邹青旭等^[10]研究发现,重型患者血清 IL-2R、IL-6 及肿瘤坏死因子- α 水平普遍高于普通型,水平越高,病情越重。还有文献报道 SARS-CoV-2 感染后,

体内细胞因子迅速大量产生,以 IL-6 水平升高最为明显,它是疾病由轻症转为重症的重要原因^[11]。

此外,有大量呼吸道感染相关文献报道,SAA 的升高主要见于病毒、支原体、细菌感染,其灵敏度高于 C-反应蛋白^[12-14]。SAA 是一种可用于监测肺炎严重程度的标志物,主要是由细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 诱导肝细胞产生的非特异性急性时相反应蛋白,在炎症疾病的活动期,SAA 可急剧增高。还有研究发现,SAA 具有诱导巨噬细胞促炎基因表达的作用,其作为炎性标志物的临床价值得到广泛关注^[15]。SAA 具有促炎作用,在 SAA 浓度低至 10 $\mu\text{g/L}$ 时,就具有诱导趋化因子和趋化白细胞迁移的能力。当机体受到多种炎症刺激 12 h 后即可达到峰值,约为正常水平的 1 000 倍。有研究认为新型冠状病毒肺炎患者具有大量的 IL-1 β 、 γ 干扰素、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、人巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 等细胞因子的释放,可能导致 Th1 细胞活化,而重症患者相较于非重症患者,体内 IL-1 β 、IL-6、MCP-1、巨噬细胞炎症蛋白-1(MIP-1)、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子浓度更高,从而诱导肝细胞产生的 SAA 大量增加^[16-17],这提示 SAA 水平变化对于新型冠状病毒肺炎患者的病情变化、疗效观察及预后评价可能具有重要临床价值。D-二聚体是纤维蛋白单体,是一个特异性的纤溶过程标记物,是反映机体内凝血功能紊乱的重要指标之一。在炎症活动中,由于病原菌的侵入,引起机体促凝物质大量释放,会对人体血管内皮细胞造成损伤,导致内皮下胶原被暴露,凝血系统激活,使血液处于高凝状态。这提示 D-二聚体对新型冠状病毒肺炎患者的病情严重程度、疗效观察及预后评价可能具有重要临床指导价值。淋巴细胞也是重要的实验室指导炎性感染的重要指标之一,分析数据观察到 SAA 水平在疾病从轻型到重型、危重型过程中上升,而淋巴细胞数目进行性下降,由此考虑到 SAA/L 可能更有利于判断病情的轻重变化。

综上所述,联合检测 SAA、SAA/L、D-二聚体水平对新型冠状病毒肺炎病情严重程度及预后都有较好的判断准确性,因此,早期监测此三者的水平变化,早期进行干预,可延缓病情进展,提高患者生存率。

参考文献

[1] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):929-936.

[2] ZHU H, WANG L, FANG C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with

2019-nCoV pneumonia [J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(1):51-60.

[3] KANNAN S, SHAIK SYED A P, SHEEZA A, et al. COVID-19 (novel coronavirus 2019): recent trends [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4):2006-2011.

[4] HUANG C, WANG Y, X LI, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.

[5] 张明强,王小辉,安宇林,等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 4(3):215-218.

[6] HAN W, QUAN B, GUO Y, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5):461-463.

[7] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版) [EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-04/15/content_5599795.htm.

[8] 房晓伟,梅清,杨田军,等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4):453-459.

[9] 陈亚娟,税莉莉,庞小华,等. 重庆市渝东北片区 143 例 2019 冠状病毒病患者临床特征分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(6):549-554.

[10] 邹青旭,林凤武,王岩,等. 老年新型冠状病毒肺炎患者血清 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 水平变化及临床意义 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(4):692-694.

[11] WAN S X, YI Q J, FAN S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [EB/OL]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>.

[12] 胡兴文,王维鹏. SAA、CRP 和 WBC 联合检测应用于儿童急性呼吸道感染患者结果分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(10):1734-1736.

[13] 温晓峥,何流,苏惠婷. 血清 SAA、IL-6 和 TNF- α 水平在特发性间质性肺炎中的价值分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(12):1471-1474.

[14] 李鹏,杜园园,韩素丽,等. 163 例社区获得性肺炎患者白细胞计数 C-反应蛋白血清淀粉样蛋白 A 和降钙素原的诊断价值评价 [J]. *长治医学院学报*, 2019, 33(5):385-388. (下转第 3199 页)

- [4] RODRÍGUEZ MAÑAS L. The World Health Organization report on ageing and health; a gift for the geriatrics community[J]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2016, 51(5):249-251.
- [5] WITTE N D, GOBBENS R, DONDER L D, et al. The comprehensive frailty assessment instrument; development, validity and reliability[J]. *Geriatr Nurs (Minneapolis)*, 2013, 34(4):274-281.
- [6] 王坤, 陈长香, 李淑杏. 衰弱综合评估工具的汉化及信效度检验[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(1):72-76.
- [7] 吴玲, 王小丹, 刘玉梅, 等. SF-36 量表用于老年人群信度及效度研究[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(11):1114-1115.
- [8] 常建英, 黄蓓, 蒋铁建. 绝经后女性肌少症[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(9):1345-1350.
- [9] 张文娟, 王东京. 中国老年人口的健康状况及变化趋势[J]. *人口与经济*, 2018, 39(4):86-98.
- [10] 章宝丹, 郑卫军, 王晓蕾, 等. 杭州市中高端社区老年人健康管理现状及其对生命质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 34(3):694-698.
- [11] 张冰蟾, 钱香玲, 朱蓓, 等. 居家养老模式下徐州市市区老年人生命质量的影响因素研究[J]. *医学与社会*, 2019, 32(12):76-79.
- [12] 郝冉, 董环, 宋园园, 等. 人格理论视角下社区老年人生活质量相关因素的模型构建与分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(29):3627-3633.
- [13] 刘洋, 郭奕嫻, 杨金秋, 等. 中韩社区老年人孤独感和生活质量的对比[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22):5553-5557.
- [14] 赵梓瑶, 陈长香, 张敏, 等. 唐山市高龄空巢老年人生活方式与健康状况的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12):3056-3059.
- [15] 孙亮, 杨泽. DNA 甲基化与健康长寿的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(4):14-17.
- [16] 宋靛琚, 杨玲. 老年人口健康寿命的演变轨迹及其影响因素:一项基于 CLHLS 的实证研究[J]. *人口与经济*, 2020, 41(3):57-74.
- [17] 王富百慧. 家庭代际关系对城市老年人锻炼行为决策的影响[J]. *上海体育学院学报*, 2019, 43(5):58-66.
- [18] 王雪, 韩影, 范榕, 等. 社区老年人家庭关怀度及情感平衡对社会隔离的影响[J]. *护理研究*, 2020, 34(7):1266-1268.
- [19] 樊凡, 杨翠, 王庆松. 衰弱与老年心脑血管疾病关系的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(2):207-210.
- [20] 刘玥婷, 范俊瑶, 赵慧敏, 等. 老年人认知衰弱现状及影响因素的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(17):101-105.
- [21] CHONG M S, TAY L, CHAN M, et al. Prospective longitudinal study of frailty transitions in a community-dwelling cohort of older adults with cognitive impairment[J]. *BMC Geriatr*, 2015, 15(1):1-12.
- [22] 周巧学, 周建荣, 库敏, 等. 社区高龄老年人衰弱状况及影响因素的研究[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(21):68-72.
- [23] 徐延辉, 刘彦. 居住环境、社会地位与老年人健康研究[J]. *厦门大学学报(哲学社会科学版)*, 2020, 95(1):52-59.

(收稿日期:2020-12-22 修回日期:2021-04-02)

(上接第 3193 页)

- [15] BARANOVA I N, SOUZA A, BOCHAROV A V, et al. Human SR-B II mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175824.
- [16] LIU Y, GAYLE AA, WILDER-SMITH A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus[J]. *J Travel Med*, 2020, 27(2):21.
- [17] 范久波, 孙莉, 何家富, 等. SAA 联合 CRP、血常规检测在新型冠状病毒肺炎中的诊断价值[J]. *检验医学*, 2020, 35(7):640-644.

(收稿日期:2020-11-26 修回日期:2021-04-13)