

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.024

SAA 及 NGAL 对早产儿脓毒症的预测价值

李 芬,李胜涛,彭华保,曾 群,朱文军

(郴州市第一人民医院新生儿重症监护室,湖南郴州 423000)

摘 要:**目的** 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在早产儿脓毒症中的预测价值。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月入住该院新生儿重症监护室,日龄 >7 d,怀疑感染的 68 例早产儿作为研究对象,分为全身炎症反应综合征(SIRS)组、脓毒症组和严重脓毒症组,分别为 16、31、21 例;无感染早产儿 19 例纳入对照组;比较不同发病时间点、不同疾病严重程度患儿的 SAA、NGAL、C 反应蛋白(CRP)水平,同时采用受试者工作特征曲线比较上述指标的预测价值。**结果** 发病当天,严重脓毒症组与 SIRS 组、对照组 SAA、NGAL、CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);严重脓毒症组与脓毒症组 SAA、NGAL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);脓毒症组与 SIRS 组 CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。发病 4 d 及治疗结束时 SAA、NGAL 在严重脓毒症组中升高,与 SIRS 组、脓毒症组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而 CRP 在发病 4 d 及治疗结束时,严重脓毒症组及脓毒症组较 SIRS 组升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$);CRP 在发病 4 d 时严重脓毒症组及脓毒症组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时严重脓毒症组及脓毒症 CRP 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。发病当天,SAA、NGAL、CRP 水平曲线下面积分别为 0.97、0.89 及 0.85。**结论** SAA 及 NGAL 在早产儿脓毒症中有预测作用,随病情好转,该 2 项指标均下降,可用于指导临床治疗。

关键词:淀粉样蛋白 A; 人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; C 反应蛋白; 早产儿; 脓毒症

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)10-1401-05

The value of serum amyloid A and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predication of neonatal sepsis

LI Fen, LI Shengtao, PENG Huabao, ZENG Qun, ZHU Wenjun

(Neonatal Intensive Care Unit, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China)

Abstract:**Objective** To determine the value of serum amyloid A (SAA) and human neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predication of neonatal sepsis. **Methods** A total of 87 infants were enrolled in this prospective study. The infants were divided into four groups including systemic inflammatory response syndrome (SIRS) group (16 cases), sepsis group (31 cases), severe sepsis group (21 cases), other 19 infants without sepsis in control group. SAA, NGAL and c-reactive protein (CRP) were compared at different time point and different disease severe degree. The receiver operating characteristic curve were drawn to evaluate the values of the three parameters in the forecast of neonatal sepsis. **Results** On the day of onset, the differences on SAA, NGAL and CRP levels between the severe sepsis group and those in the SIRS group and those in the control group were significant ($P<0.05$). SAA and NGAL levels in severe sepsis group and sepsis group were significantly different ($P<0.05$). CRP level in sepsis group and SIRS group was statistically significant ($P<0.05$). SAA and NGAL increased in severe sepsis group after onset 4 days and at the end of treatment, and the differences were statistically significant compared with that in SIRS group and sepsis group ($P<0.05$). However, CRP was significantly higher in the severe sepsis group and the sepsis group than in the SIRS group after the onset 4 days and at the end of treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in CRP between the severe sepsis group and the sepsis group after onset 4 days ($P>0.05$). At the end of treatment, CRP levels in severe sepsis group and sepsis group were significantly different ($P<0.05$). The area under the curve for SAA, NGAL and CRP at 0 h were 0.97, 0.89 and 0.85 respectively. **Conclusion** SAA is useful at the onset of inflammation for rapid prognosis of neonatal sepsis and could be safely and accurately used in combination with other sepsis markers such as NGAL and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in preterm infants.

Key words: serum amyloid A; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; C reactive protein; preterm; sepsis

早产儿,特别是极早早产儿易患各种感染性疾病,其早期症状及体征很细微,且不具有特异性,在起病的数小时内,可急剧加重,引起休克、弥散性血管内凝血(DIC),甚至死亡。作为“金标准”的血培养在早产儿感染诊断中并不具有优势。早期识别感染患儿,明确脓毒症,尽早使用抗菌药物,可避免抗菌药物耐药及菌群紊乱的发生。目前暂无单一生化指标可早期诊断或预测早产脓毒症,联合两项或多项检测指标用于临床,成为目前早产脓毒症研究的趋势。本研究分别从早期预测、判断预后及指导治疗等方面探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)及人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在新生儿脓毒症中的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月入住本院新生儿重症监护室,日龄>7 d,怀疑感染的早产儿作为研究对象,记录性别、发病时纠正胎龄、发病日龄、发病时体质量、阿氏评分及基础疾病。依据排除标准最终入选 68 例,无死亡病例,其中全身炎症反应综合征(SIRS)组、脓毒症组及严重脓毒症组分别为 16、31、21 例;根据血培养结果将脓毒症组及严重脓毒症组分为阳性组及阴性组。排除标准:(1)生后不足 7 d 者;(2)合并先天性遗传代谢病及染色体疾病者;(3)合并重度肝肾功能损伤者;(4)中途转院或由于其他原因未完成治疗者。另选取同期无感染早产儿 19 例纳入对照组。所有早产儿家属均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 (1)SIRS:按照《2005 年国际儿科脓毒症共识》诊断标准进行诊断,核心温度升高(>38.5℃)或降低(<36.0℃),心率增快,呼吸频率增快,外周血白细胞增高/降低或不成熟中性粒细胞比例>0.1,新生儿心率、呼吸频率、血压及外周血白细胞计数的第 5 个百分位数(P_5)或第 95 个百分位数(P_{95})水平定义见表 1;符合其中 2 项指标可诊断为 SIRS,但此 2 项指标中必须包括体温异常或白细胞改变二者之一^[1]。(2)脓毒症:在 SIRS 的基础上,有感染的证据,包括阳性的血培养结果和临床症状。(3)严重脓毒症:在脓毒症的基础上合并循环衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、2 个或 2 个以上器官或系统的功能衰竭,本研究包括脓毒症休克。

表 1 新生儿心率、呼吸频率、血压及外周血白细胞计数的 P_5 或 P_{95} 水平定义

年龄	心率(次/分)		呼吸频率 (次/分)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	收缩压 (mm Hg)
	心动过速	心动过缓			
0 d 至 1 周	>180	<100	>50	>34.0	<65
1 周至 1 个月	>180	<100	>40	>19.5 或 <5.0	<75

1.3 方法

1.3.1 标本采集 68 例怀疑感染患儿均于发病当天、4 d 及治疗结束时,对照组在入选时采集血液标本进行血常规、C 反应蛋白(CRP)检测,同时留取 2 mL 血液标本,静置 30 min 后离心(3 000 r/min,离心半径 13.5 cm),留取血清,保存于-70℃冰箱待检。

1.3.2 检测方法 标本收集完毕后,均采用酶联免疫双抗体夹心法检测 SAA 及 NGAL 水平,试剂均为美国 B&D 公司生产,上海恒远生物有限公司分装的科研试剂盒。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较时,符合方差齐性的资料采用单因素方差分析;不符合方差齐性的资料采用秩转换的非参数检验;不符合正态分布的资料以中位数(百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,选择最佳临界值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组研究对象临床资料比较 各组间性别、发病时纠正胎龄、发病时体质量、发病日龄及出生时阿氏评分进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 发病当天各组研究对象 SAA、NGAL 及 CRP 水平比较 发病当天,严重脓毒症组与 SIRS 组、对照组 SAA、NGAL、CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);严重脓毒症组与脓毒症组 SAA、NGAL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);脓毒症组与 SIRS 组 CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 不同时间点、不同疾病程度患者 SAA、NGAL、CRP 水平比较 各组 SAA、NGAL、CRP 水平比较,疾病越重,数值越大,差异均有统计学意义($P<0.05$)。发病 4 d 及治疗结束时两两比较:SAA、NGAL 在严重脓毒症组中升高,与 SIRS 组、脓毒症组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而 CRP 在发病 4 d 及治疗结束时,严重脓毒症组及脓毒症组较 SIRS 组升高明显,差异均有统计学意义($P<0.05$);CRP 在发病 4 d 时严重脓毒症组及脓毒症组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时严重脓毒症组及脓毒症组 CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 不同时间点脓毒症组中血培养阳性组及阴性组 SAA、NGAL、CRP 水平比较 发病当天血培养阳性组及阴性组 SAA、NGAL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),CRP 比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);发病 4 d 时两组间 NGAL 及 CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);SAA 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗结束时两组间各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 2 各组研究对象临床资料比较

组别	男 [<i>n</i> (%)]	纠正胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	发病时体质量 ($\bar{x}\pm s$,g)	发病日龄 ($\bar{x}\pm s$,d)	1 min 阿氏评分 [$M(P_{25},P_{75})$,分]	5 min 阿氏评分 [$M(P_{25},P_{75})$,分]
SIRS 组	12(75.0)	34.58±0.30	2 028.15±66.16	19.19±2.71	8.0(7.0,9.0)	9.0(8.0,10.0)
脓毒症组	19(61.3)	33.05±0.19	2 016.52±48.17	17.89±1.83	8.0(7.0,8.0)	9.0(9.0,10.0)
严重脓毒症组	12(57.1)	33.01±0.24	2 007.59±61.52	17.76±2.09	8.0(7.0,8.0)	9.0(8.5,10.0)
对照组	14(70.0)	34.09±0.15	2 034.50±40.07	19.50±2.35	8.0(7.0,9.0)	10.0(9.0,10.0)
<i>P</i>	0.64	0.33	0.11	0.48	0.08	0.28

表 3 发病当天各组研究对象 SAA、NGAL 及 CRP 水平比较

组别	SAA($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	NGAL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	CRP[$M(P_{25},P_{75})$,mg/dL]
对照组	68.21±3.73	0.89±0.61	1.45(0.93,2.15)
SIRS 组	129.01±10.41 ^a	1.29±0.13	4.55(1.15,8.23) ^a
脓毒症组	222.42±10.36 ^a	2.32±0.10 ^a	15.00(7.20,57.22) ^{ab}
严重脓毒症组	245.02±23.72 ^{abc}	2.80±0.36 ^{abc}	8.62(6.05,10.55) ^{ab}
<i>P</i>	0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 SIRS 组比较,^b $P<0.05$;与脓毒症组比较,^c $P<0.05$

表 4 不同时间点、不同疾病程度患儿 SAA、NGAL、CRP 水平比较

组别	SAA($\bar{x}\pm s$, μ g/L)			NGAL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		
	发病当天	发病 4 d	治疗结束时	发病当天	发病 4 d	治疗结束时
SIRS 组	129.00±10.41	115.10±6.65	78.49±3.88	1.29±0.13	1.29±0.11	1.35±0.12
脓毒症组	222.42±10.36	161.71±5.69	101.57±3.22	2.32±0.10	1.98±0.63	1.70±0.10
严重脓毒症组	245.02±10.87	243.64±18.02 ^{ab}	178.65±18.02 ^{ab}	2.78±0.36	2.71±1.35 ^{ab}	1.83±0.10 ^{ab}
<i>P</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

组别	CRP[$M(P_{25},P_{75})$,mg/dL]		
	发病当天	发病 4 d	治疗结束时
SIRS 组	4.55(1.15,8.23)	3.60(2.05,6.65)	2.01(10.85,7.13)
脓毒症组	15.00(7.20,57.20)	19.00(10.30,32.0) ^a	6.01(2.50,12.0) ^a
严重脓毒症组	8.60(6.05,10.55)	33.60(9.50,67.90) ^a	12.00(4.60,26.45) ^{ab}
<i>P</i>	0.01	0.00	0.00

注:与 SIRS 组比较,^a $P<0.05$;与脓毒症组比较,^b $P<0.05$

表 5 脓毒症组中血培养阳性组及阴性组 SAA、NGAL、CRP 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	发病当天		
	SAA(μ g/L)	NGAL(μ g/L)	CRP(mg/dL)
血培养阳性组	247.08(208.07,275.67)	2.72(2.16,2.96)	9.70(7.13,48.48)
血培养阴性组	173.21(128.08,220.41)	1.65(1.22,2.49)	8.00(3.58,14.38)
<i>P</i>	0.00	0.00	0.14

组别	发病 4 d		
	SAA(μ g/L)	NGAL(μ g/L)	CRP(mg/dL)
血培养阳性组	173.29(153.46,190.35)	2.09(1.82,2.98)	21.00(8.50,52.88)
血培养阴性组	144.77(119.09,216.09)	1.72(0.95,30.53)	10.70(4.45,30.53)
<i>P</i>	0.11	0.01	0.04

续表 5 脓毒症组中血培养阳性组及阴性组 SAA、NGAL、CRP 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	治疗结束时		
	SAA(μg/L)	NGAL(μg/L)	CRP(mg/dL)
血培养阳性组	116.18(95.09,135.69)	1.96(1.65,2.31)	9.50(3.03,20.88)
血培养阴性组	99.97(80.86,158.67)	1.52(1.13,2.26)	4.65(2.00,11.70)
P	0.42	0.07	0.06

2.5 SAA、NGAL、CRP 三者曲线下面积比较 CRP ROC 曲线下面积(AUC)为 0.85,其 95%置信区间(CI)为 0.77~0.92;而 SAA AUC 为 0.97,其 95%CI 为 0.93~1.00;NGAL AUC 为 0.89,其 95%CI 为 0.82~0.96。CRP、SAA、NGAL 三者的灵敏度分别为 77.9%、94.1%、79.4%,特异度分别为 85.0%、94.0%、95.0%。提示相对于 CRP 而言,SAA 的灵敏度及特异度均高于 CRP,而 NGAL 的特异度高于 CRP。见图 1。

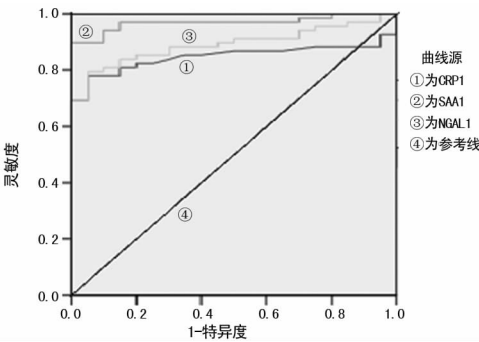


图 1 发病当天 SAA、NGAL、CRP 的 ROC 曲线

3 讨 论

新生儿脓毒症是早产儿的主要致死及致残原因之一[2-3],其症状及体征不典型,有时仅感觉新生儿有轻微异常[4]。利用更好的技术早期预测或诊断脓毒症、监测抗菌药物的使用,指导治疗至关重要。目前,运用最广泛的生化指标为 CRP 及降钙素原(PCT),在早产儿感染早期时二者血浆值往往正常[5],偶见升高[3,6]。因此,越来越多的研究将其他生化指标用于早产脓毒症的诊断及治疗。

SAA 属于载脂蛋白家族,由肝脏合成,正常情况下,人体血液中的 SAA 水平极低,在炎症早期即明显升高[4],相对于 CRP 在感染后 12~24 h 升高而言[7],SAA 及时性更强。费凤英等[8]比较了感染性疾病中 SAA 和 CRP 的血浆水平,发现二者水平变化趋势一致,但 SAA 较 CRP 更敏感,提示 SAA 可作为诊断炎症有价值的标志物。CETINKAYA 等[9]研究发现,SAA、CRP、PCT 在发病初期脓毒症的诊断及治疗中,其灵敏度分别为 76.4%、74.8%和 72.3%,表明 SAA 可能在预测脓毒症发生上较 CRP 及 PCT 更敏感。同样,YUAN 等[10]在一篇关于 SAA 的 Meta 分析中,共收集 9 篇文章,包含 823 例研究对象,发现 SAA 在发病当时诊断新生儿脓毒症的灵敏度及特异度分别

为 0.84 和 0.89,Q 值为 0.91;在发病的 8~96 h 后,其灵敏度及特异度分别为 0.78 和 0.84,Q 值为 0.91,以上结果表明,SAA 在新生儿脓毒症中具有早期发现及监测治疗的作用。本研究将 SAA 应用于早产脓毒症的早期预测中,结果显示,在疾病的早期,SAA 即有明显升高,随着治疗的好转,SAA 血浆值下降,表明 SAA 有一定的预测价值。有学者发现,SAA 在病毒和细菌感染中均升高,而病毒感染中 CRP 几乎不升高或升高不明显,联合检测可提高细菌感染早期的诊断效率,为病毒与细菌的鉴别,以及治疗方案的选择提供有用的参考信息[11-12]。但也有报道称,SAA 在细菌感染时升高,病毒感染和非特异性炎症时保持低水平,提示 SAA 水平升高与细菌感染有关[13]。因此,在 CRP 正常的病毒感染患者、非侵袭性或早期侵袭性细菌感染患者中 SAA 是一项较为有用的指标[14]。而本研究中脓毒症发病早期血培养阳性组 SAA 高于血培养阴性组,差异有统计学意义(P<0.05),而 CRP 在发病早期差异无统计学意义(P>0.05);连续监测 SAA 及 CRP 差异有统计学意义(P<0.05),CRP 在发病 4 d 及治疗结束后差异均有统计学意义(P<0.05),因此联合检测此两项指标一定程度上有利于细菌或病毒的早期鉴别,指导抗菌药物的治疗。

NGAL 是由中性粒细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞释放的一种急性分泌型反应蛋白,在淋巴结部分滤泡中心细胞中表达,表明其可能和 B 细胞的发育有关,可诱导白细胞内颗粒释放,消灭病原微生物。EL-VIRA 等[15]研究表明,血培养阳性的新生儿检测 NGAL 水平较对照组高 30 倍,更重要的是在发生病情变化当天即有明显升高。而血培养阴性或假阳性的新生儿则没有升高,比 CRP 更敏感,说明 NGAL 可用于指导临床抗菌药物的使用。本研究中患儿发病当天,与对照组比较,SIRS 组、脓毒症组及严重脓毒症组中 NGAL 水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.00),与上述研究一致。除此之外,NGAL 是对抗细菌感染固有免疫的重要组分,通过基因修饰去除 NGAL 基因的小鼠更易受革兰阴性菌感染,并死于脓毒症。贾芙蓉等[16]比较了单纯细菌感染组及单纯病毒感染组中 NGAL、CRP、WBC、中性粒细胞水平,提示单纯细菌感染组中各指标明显高于单纯病毒感染组;血 NGAL 水平的检测用于急性细菌和病毒感染鉴别诊断的灵敏度和特异度分别为 84.67%和

95.0%,其阳性预测值、阴性预测值及准确性均高于 CRP、WBC、中性粒细胞水平;表明 NGAL 用于细菌与病毒感染鉴别诊断的灵敏度、特异度较血常规、CRP 等更高,鉴别诊断能力更好。本研究发现,在发病当天及 4 d 后,血培养阳性组较血培养阴性组 NGAL 中位数也有升高,血培养阳性组分别为 2.72 $\mu\text{g/L}$ 和 2.09 $\mu\text{g/L}$,而血培养阴性组 NGAL 分别为 1.65 $\mu\text{g/L}$ 和 1.72 $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($P=0.00,0.01$);在发病治疗结束时,二者中位数比较,差异无统计学意义($P=0.07$),提示在发病早期,NGAL 有助于细菌性疾病的早期判别。刘炳旭等^[17]研究表明,脓毒血症患者血 NGAL 表达水平升高,随病情进展逐渐升高,与急性生理学及慢性健康状况 II 评分呈正相关,与疾病严重程度及预后相关^[18]。本研究中 SAA 及 NGAL 在 SIRS 组、脓毒症组及严重脓毒症组中有明显升高,严重脓毒症组升高更明显,3 组差异有统计学意义($P<0.05$);连续监测该指标,随病情的好转,治疗 4 d 及治疗结束时 SAA 及 NGAL 均下降;但严重脓毒症组仍偏高,其差异有统计学意义($P<0.05$);SIRS 组与脓毒症组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

目前,我国各大医院用于新生儿感染性疾病最常见的指标为 CRP、PCT、血细胞计数及血培养结果等,但各项指标在早产儿中的应用均有其局限性。SAA 及 NGAL 较少应用于新生儿感染性疾病的诊断及治疗,本研究通过检测人血浆中 SAA、NGAL 及 CRP 水平来早期预测新生儿脓毒症,其特异度及灵敏度均较高,但由于样本量较少,存在一定的偏差,故今后需扩大样本量进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 曹云. 新生儿感染性休克的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 129-136.
- [2] CAMACHO-GONZALEZ A, SPEARMAN P W, STOLL B J. Neonatal infectious diseases evaluation of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(2): 367-389.
- [3] MUKHOPADHYAY S, PUOPOLO K M. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants: opportunities for antibiotic stewardship[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(5): 477-481.
- [4] ZEA-VERA A, OCHOA T J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis[J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(1): 1-13.
- [5] LAI M Y, TSAI M H, LEE C W, et al. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein ($\leq 10 \text{ mg/L}$) [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 320-328.
- [6] AYDEMIR C, AYDEMIR H, KOKTURK F, et al. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and

the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis[J]. *Pediatr*, 2018, 18(1): 253-264.

- [7] PARRAVICINI E, NEMEROFSKY S L, MICHELSON K A, et al. Urinary neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin is a promising biomarker for late onset Culture-Positive sepsis in very low birth weight infants[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(6): 636-640.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] YUAN H N, HUANG J, LV B K, et al. Diagnosis value of the serum amyloid a test in neonatal sepsis; a Meta-Analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 520294.
- [11] LANNERGARD A, LARSSON A, FRIMAN G, et al. Human serum amyloid A (SAA) and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) in preterm newborn infants with nosocomial infections [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(8): 1061-1065.
- [12] LANNERGARD A, 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.
- [13] KOUTSOKERA A, KIROPOULOS T S, NIKOULIS D J, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations[J]. *Respir Med*, 2009, 103(6): 919-926.
- [14] HUTTUNEN T, TEPPPO 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.
- [15] ELVIRA P, SHERI L N, KENNETH A M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(6): 636-640.
- [16] 贾芙蓉, 张宇, 王超, 等. 人中性粒细胞载脂蛋白在急性细菌与病毒感染鉴别诊断中的临床意义[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25(1): 87-90.
- [17] 刘炳旭, 魏殿军, 李真玉. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在脓毒血症中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2012, 52(33): 60-61.
- [18] 杨惠聪, 林洁, 吴阿阳. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白检测在新生儿败血症中的应用[J]. *实用医技杂志*, 2016, 23(11): 1180-1182.