

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.002

血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白检测对系统性红斑狼疮患者的意义^{*}

谢万红¹, 王 鼎^{2,3}, 张 珂^{3△}

1. 四川省广元市旺苍县人民医院检验科, 四川广元 628200; 2. 重庆医科大学检验医学院临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400000; 3. 上海奥普生物医药股份有限公司, 上海 200120

摘 要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C 反应蛋白(CRP)检测对系统性红斑狼疮(SLE)患者的意义。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月入治疗的 89 例 SLE 患者作为 SLE 组, 根据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)又将 SLE 患者分为活动组(37 例)和稳定组(52 例)。另外, 将 60 例健康志愿者纳入研究作为对照组。检测纳入研究者 SAA、CRP、白细胞计数(WBC)水平, 分析组间差异及上述各项指标与 SLEDAI 的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析检测指标在 SLE 诊断中的价值。结果 SLE 组 SAA、CRP 水平均高于对照组($P<0.05$); 活动组 SAA、CRP 水平均高于稳定组($P<0.05$)。SLE 患者 SAA、CRP 水平均与 SLEDAI 呈正相关($r=0.91, 0.87, P<0.05$)。ROC 曲线分析显示: 用于 SLE 诊断, SAA 的最佳临界值为 6.70 mg/L, 灵敏度为 50.6%, 特异度为 90.3%, 曲线下面积(AUC)为 0.742; CRP 的最佳临界值为 2.12 mg/L, 灵敏度为 49.4%, 特异度为 90.3%, AUC 为 0.673。结论 SLE 患者 SAA 和 CRP 水平升高, 并且与 SLEDAI 相关, 对于评估 SLE 患者病情有一定的参考价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; 血清淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白

中图法分类号: R593.24

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)24-3509-04

The significance of serum amyloid A and C-reactive protein detection in patients with systemic lupus erythematosus^{*}

XIE Wanhong¹, WANG Ding^{2,3}, ZHANG Ke^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wangcang County, Guangyuan, Sichuan 628200, China; 2. Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics of Ministry of Education, College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Shanghai Upper Bio Tech Pharma Co., Ltd., Shanghai 200120, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels and significances of serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (CRP) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 89 patients with SLE admitted to the hospital from January 2018 to August 2020 were enrolled in the study as the SLE group. According to SLE disease activity index (SLEDAI), the SLE group were divided into active group (37 cases) and stable group (52 cases). In addition to that, 60 healthy volunteers were enrolled in the study as the control group. The SAA, CRP, and white blood cell (WBC) of those groups were measured and compared between SLE group and control group, active group and stable group, and the correlation of those indicators with SLE disease activity index (SLEDAI) were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of the indicators in the diagnosis of SLE. **Results** The SAA and CRP levels in the SLE group were higher than those in the control group ($P<0.05$); the SAA and CRP levels in the active group were higher than those in the stable group ($P<0.05$). The levels of SAA and CRP in SLE patients were positively correlated with SLEDAI ($r=0.91, 0.87, P<0.05$). The ROC curve of SLE diagnosis showed that the best cut-off value of SAA was 6.70 mg/L, the sensitivity was 50.6%, the specificity was 90.3%, and the area under the curve (AUC) was 0.742; the best cut-off value of CRP was 2.12 mg/L, the sensitivity was 49.4%, the specificity was 90.3%, and the AUC was 0.673. **Conclusion** The levels of SAA and CRP in SLE patients are elevated, and they are correlated with SLEDAI, which have certain reference value for evaluating the condi-

^{*} 基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(18DZ2250700)。

作者简介: 谢万红, 男, 副主任技师, 主要从事感染性疾病生化机制及标志物方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zk@pocit.cn。

本文引用格式: 谢万红, 王鼎, 张珂. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白检测对系统性红斑狼疮患者的意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3509-3512.

tion of SLE patients.

Key words:systemic lupus erythematosus; serum amyloid A; C-reactive protein

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性自身免疫性结缔组织病,以多系统损害为临床表现,多发于青年女性,实验室检查显示血清中出现大量以抗核抗体(ANA)为主的自身抗体^[1]。该病病因尚未完全被阐明,遗传、内分泌异常、免疫失调、环境因素等可能是该病的诱因。在各种因素相互作用下,B 细胞过度增殖,产生大量自身抗体。这些抗体与体内自身的相应抗原结合形成免疫复合物,免疫复合物沉积在皮肤、关节、肾脏等部位,造成多系统的损害^[2]。血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)是常见的炎性标志物,在感染防御、免疫应答等方面发挥作用,已用于多种疾病的早期诊断和疗效评价^[3-4]。本研究旨在分析 SAA、CRP、WBC 在 SLE 患者血液中的水平及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川省旺苍县人民医院 2018 年 1 月至 2020 年 8 月收治的 89 例 SLE 患者作为 SLE 组,其中男 16 例、女 73 例,年龄 22~56 岁、平均(37.0±6.1)岁。SLE 患者的诊断参照 1997 年美国风湿病协会修订的 SLE 分类标准^[5],排除合并恶性肿瘤、重症感染、肝肾功能不全者。另外,选取 60 例同期于四川省旺苍县人民医院体检的健康志愿者作为对照组,男 20 例、女 40 例,年龄 24~45 岁、平均(34.0±4.9)岁。SLE 组与对照组性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。依据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI),≥10 分为 SLE 活动期,<10 分为 SLE 稳定期,将纳入研究的 SLE 患者分为活动组(37 例)和稳定组(52 例)。

1.2 方法 所有研究对象于空腹时采集抗凝静脉血 3 mL,1 h 内完成相应指标检测。SAA 检测:采用 Ottoman-1000 全自动特定蛋白即时检测分析仪(上海奥普生物医药股份有限公司);CRP 检测:采用 Ottoman-1000 全自动特定蛋白即时检测分析仪(上海奥普生物医药股份有限公司);WBC 检测:采用 XN2800 全自动血液分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公

司]。正常参考范围:SAA≤10 mg/L、CRP≤10 mg/L、WBC (4~10)×10⁹/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关性采用 Spearman 相关系数进行分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析最佳临界值、曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 组与对照组 3 项检测指标的比较 SLE 组 SAA、CRP 水平均高于对照组($P<0.05$),WBC 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 SLE 组与对照组 3 项检测指标比较 [$M(P_{25}\sim P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	CRP(mg/L)	WBC(×10 ⁹ /L)
SLE 组	89	5.68(4.80~7.70)	1.20(0.50~1.63)	6.63(5.59~7.60)
对照组	60	5.08(4.80~5.87)	0.77(0.50~1.22)	6.10(5.52~7.08)
<i>P</i>		0.007	0.013	0.068

2.2 活动组与稳定组 3 项检测指标的比较 活动组 SAA、CRP 水平均高于稳定组($P<0.05$),两组间 WBC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 活动组与稳定组 3 项检测指标比较 [$M(P_{25}\sim P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	CRP(mg/L)	WBC(×10 ⁹ /L)
活动组	37	6.73(5.18~8.74)	1.29(1.05~1.99)	7.10(6.22~8.32)
稳定组	52	5.17(4.80~6.92)	1.08(0.50~1.52)	7.00(5.99~7.89)
<i>P</i>		0.004	0.019	0.653

2.3 SLE 患者 SAA、CRP 水平与 SLEDAI 的相关性分析 SLE 患者的 SAA、CRP 水平均与 SLEDAI 呈正相关($r=0.91,0.87,P<0.05$),见图 1。

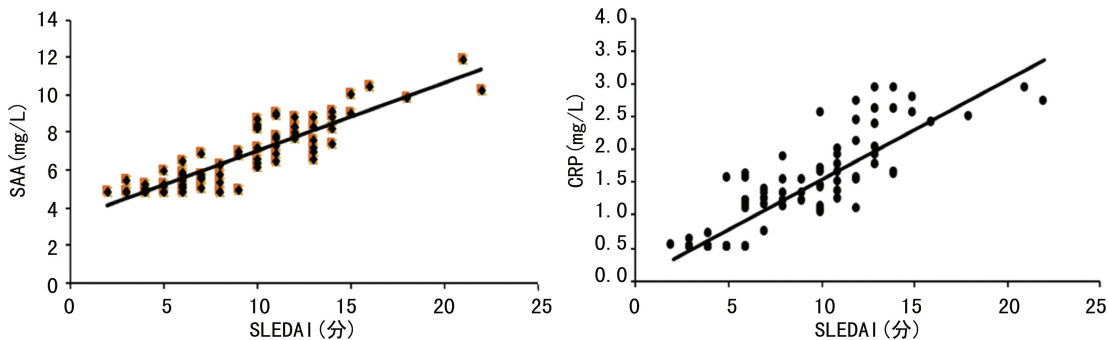


图 1 SAA、CRP 水平与 SLEDAI 的相关性

2.4 SAA、CRP 对 SLE 的诊断价值 ROC 曲线分析显示:用于 SLE 诊断,SAA 的最佳临界值为 6.70 mg/L,灵敏度为 50.6%,特异度为 90.3%,AUC 为 0.742(95%CI:0.664~0.819);CRP 的最佳临界值为 2.12 mg/L,灵敏度为 49.4%,特异度为 90.3%,AUC 为 0.673(95%CI:0.585~0.761)。见图 2。

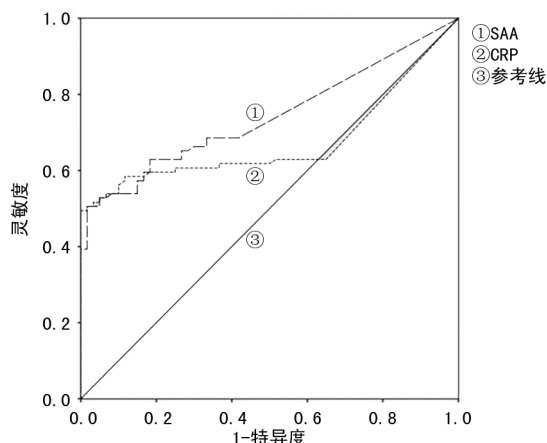


图 2 SAA、CRP 用于评估 SLE 的 ROC 曲线分析

3 讨 论

SLE 属于自身免疫性疾病,发病机制复杂,器官损伤难以预测,目前尚无有效疗法。近年来,较多研究表明炎性细胞因子的相互作用可能参与免疫复合物介导的组织损伤,如白细胞介素(IL)-3、IL-6、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[6-7]。一些血液学指标与 SLE 疾病活动度有关,包括红细胞分布宽度(RDW)、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、平均血小板体积(MPV)等^[8-9]。

SAA 属于载脂蛋白家族,主要由肝脏合成,在炎症、感染、损伤时急剧升高,作为非特异的炎性指标已在多种急性感染性疾病的早期诊断和预后评估中得到广泛应用^[10]。CRP 是一种非特异性急性时相反应蛋白,由肝脏合成,能与肺炎双球菌细胞壁 C 多糖起反应,通过激活补体和促进粒细胞吞噬而调节炎症进程^[11]。WBC 是血常规检测的重要参数,当患者有细菌性感染、免疫系统疾病、组织损伤、手术创伤、肿瘤时,WBC 会出现不同程度的升高。因此,WBC 作为诊断指标的特异度不高,需结合其他炎性指标进行诊断^[12]。有研究指出,SAA 在细菌和病毒感染初期迅速升高,在恢复期迅速下降,升高的幅度较大,灵敏度高于 CRP^[13]。

有研究显示,SAA、CRP 也参与了慢性自身免疫性疾病的发生、发展,可用于评估自身免疫性疾病的活动度,如类风湿性关节炎、青少年自发性关节炎等,而疾病活动度的评估往往决定了临床采取的治疗方案^[14-15]。本研究显示,SLE 组患者 SAA、CRP 水平均高于对照组,但 CRP 升高幅度不及 SAA。SLE 活动期患者的 SAA、CRP 水平均高于稳定期患者,SLE 患者 CRP、SAA 水平均与 SLEDAI 呈正相关($r=0.87$ 、

0.91, $P<0.05$)。此外,SAA 用于诊断 SLE 的 AUC 大于 CRP。

关于 SAA、CRP、WBC 对 SLE 的诊断价值,文献报道并不一致。杨丹丹^[16]采用免疫散射比浊法检测 SLE 患者血清 SAA 水平,发现患者 SAA 水平升高,SAA 可作为预测 SLE 疾病活动度的候选生物标志物,血清 SAA 水平与 ANA 滴度、抗双链 DNA(dsDNA)抗体滴度呈正相关,可为 SLE 患者个体化治疗方案的制订提供参考依据。WANG 等^[17]指出 SAA 是 SLE 疾病进入活动期的独立危险因素,并且 SLE 患者的 SAA 水平与红细胞沉降率(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平明显相关。然而,李明遥等^[18]报道,相较于稳定期患者,SLE 活动期患者血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、CRP 水平升高,SAA 水平不升高,血清 MMP-3 联合 CRP 检测可用于评估 SLE 疾病活动度,但 SAA 不能用于这项评估^[18]。SON 等^[19]发现 SLE 患者体内的抗 CRP 抗体滴度显著高于对照组,这可能是导致 SLE 患者 CRP 升高幅度不明显的原因,但是抗 CRP 抗体滴度与 SLE 的疾病活动度并无相关性。刘丹等^[20]的研究表明 WBC 可作为评估 SLE 活动度的指标,WBC 水平与 SLEDAI、ESR 呈负相关,与补体 C3 呈正相关。但本研究显示,SLE 活动期和稳定期的患者 WBC 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

SLE 患者的治疗以类固醇药物为主,如激素、免疫抑制剂等^[21]。SAA 可以与这些类固醇药物结合,从而减少血液中的游离药物浓度,影响疗效^[22]。因此,应密切监测血液中的 SAA 水平,及时调整治疗方案。本研究纳入研究的样本数量有限,后续本课题组将进一步扩大样本量,并且开展 SLE 患者治疗效果与 SAA 水平的关系研究,为阐明 SAA 在 SLE 中的作用提供依据。

综上所述,SLE 患者 SAA 和 CRP 水平升高,与 SLE 的活动度明显相关,对于评估 SLE 病情有一定的参考意义。

参考文献

- [1] REES F,DOHERTY M,GRAINGE M J,et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus:a systematic review of epidemiological studies[J]. Rheumatology,2017,56(11):1945-1961.
- [2] STOJAN G,PETRI M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018,30(2):144-150.
- [3] 刘琪,常文婧,孙祖俊,等. PCT、SAA、hs-CRP、Neu% 和 WBC 检测对感染性疾病的临床诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(15):1835-1843.
- [4] 林莉,刘冬冬,陈林,等. SAA、CRP、WBC、NEUT% 检测在肺炎诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2020,17(14):2023-2026.

[5] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.

[6] YANG Y, CHE Y, YANG L. Relationship of serum inflammatory cytokines with anemia and vascular endothelial function in children with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 73(2):299-306.

[7] FAYAD A, HASSAN E, SALEM T. Melatonin receptor 1 beta gene polymorphism rs10830963, serum melatonin, TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Egypt J Immunol*, 2019, 26(1):101-112.

[8] HARTMANN L T, ALEGRETTI A P, MACHADO A, et al. Assessment of mean platelet volume in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Open Rheumatol J*, 2018, 12:129-138.

[9] HU Z D, CHEN Y, ZHANG L, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425:202-205.

[10] HU Z H, BANG Y J, RUHN K A, et al. Molecular basis for retinol binding by serum amyloid A during infection [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(38):19077-19082.

[11] POTEPA L A, RAJAB I M, HART P C, et al. Insights into the use of c-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103(2):561-563.

[12] 李恭鹏, 韦庆民, 姚丽, 等. 高敏 C-反应蛋白联合白细胞检测在小儿细菌性感染性疾病诊断中的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(7):854-859.

[13] 刘智, 陆少颜, 林胜元. 联合检测血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和白细胞计数诊断儿童感染性疾病的应用价值[J]. *中国医学工程*, 2017, 25(11):58-60.

[14] HWANG Y G, BALASUBRAMANI G K, METES I D, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):108.

[15] DEV S, SINGH A. Study of role of serum amyloid A (SAA) as a marker of disease activity in juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(6):2129-2133.

[16] 杨丹丹. 血清淀粉样蛋白 A 在系统性红斑狼疮中的表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(3):428-431.

[17] WANG C M, DENG J H, MAO G F, et al. Serum amyloid A: a potential biomarker assessing disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Sci Monitor*, 2020, 26:e923290.

[18] 李明遥, 白云强, 刘毅. 系统性红斑狼疮患者血清基质金属蛋白酶-3 水平及其在鉴别疾病活动与合并肺部感染的意义[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1):58-61.

[19] SON C N, LEE T H, BANG J H, et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4):823-828.

[20] 刘丹, 张舒, 雷婷, 等. 血液相关指标与系统性红斑狼疮活动性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(5):741-744.

[21] 杨朝美, 杨晏. 血清淀粉样蛋白 A(SAA)在系统性红斑狼疮(SLE)患者中的浓度水平研究[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(11):1918-1921.

[22] SUZUKI H, SUGAYA M, NAKAJIMA R, et al. Serum amyloid A levels in the blood of patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(12):1440-1443.

(收稿日期:2021-02-27 修回日期:2021-08-19)

(上接第 3508 页)

[6] WANG S, CHENG Z Y, ZHAO Z N, et al. Correlation of serum PCSK9 in CHD patients with the severity of coronary arterial lesions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6):1135-1139.

[7] 王梅, 郭彦青, 陈萌萌, 等. 冠心病患者体内前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与炎症因子的相关性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(6):433-435.

[8] 刘云涛, 简磊, 潘敬芳. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1):58-61.

[9] YANG S H, LI S, ZHANG Y, et al. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(2):193-199.

[10] IBARRETXE D, GIRONA J, PLANA N, et al. Circulating PCSK9 in patients with type 2 diabetes and related metabolic disorders[J]. *Clin Investing Arterioscler*, 2016, 28(2):71-78.

[11] 高秋. 不同他汀类药物对 ST 段抬高性心肌梗死的疗效及血清 PCSK9 水平变化分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(4):553-556.

[12] 张伟, 周冰洋, 郭远林, 等. PCSK9 与降脂药研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(9):1016-1023.

[13] 沈静静, 金国玺. 血清中 PCSK9 表达水平与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性分析[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(9):70-71.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-08-11)