

儿童发热门诊患者血清淀粉样蛋白A对NLR影响的研究

任历娜¹, 李一鸣^{1,2}, 邱珍¹, 孙晶¹, 潘孝早¹, 谢媛¹, 刘凌云¹, 杨霞霞¹, 段仰灿³, 董海新¹, 金呈强^{1*}

¹济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

²济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院超声科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘要

目的: 探讨儿童发热门诊患者不同性别及年龄组的血清淀粉样蛋白A (SAA)对中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)结果的影响。方法: 回顾性分析济宁医学院附属医院儿童发热门诊399例患者资料, 并收集SAA及NLR测定数据, 对所有结果进行统计学分析。结果: 不同浓度的SAA对NLR具有显著不同的影响($P < 0.05$), 和低浓度SAA组(36.48 ± 15.59)相比较, 中浓度组SAA (78.68 ± 10.58)中NLR增加1.23 ($P < 0.05$), 而高浓度组SAA (128.22 ± 23.41)和低浓度SAA组相比较NLR增加2.69 ($P < 0.05$)。性别对NLR无影响($P > 0.05$)。和低年龄组比较, 中年龄组NLR增加1.72 ($P < 0.05$), 而高年龄组NLR则增加2.54 ($P < 0.05$)。NLR和SAA存在正相关($r = 0.487$), NLR随着SAA的增加而增加。结论: 儿童发热门诊患者SAA与NLR增高存在一定的正相关关系, 并受不同年龄及不同浓度的SAA的影响。

关键词

血清淀粉样蛋白A, NLR, 儿童, 发热

Study on the Effect of Serum Amyloid Protein A on NLR in Children from Fever Outpatients

Lina Ren¹, Yiming Li^{1,2}, Zhen Qiu¹, Jing Sun¹, Xiaozao Pan¹, Yuan Xie¹, Lingyun Liu¹, Xiaxia Yang¹, Yangcan Duan³, Haixin Dong¹, Chengqiang Jin^{1*}

¹Laboratory Department, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

²Clinical Medicine School, Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 任历娜, 李一鸣, 邱珍, 孙晶, 潘孝早, 谢媛, 刘凌云, 杨霞霞, 段仰灿, 董海新, 金呈强. 儿童发热门诊患者血清淀粉样蛋白A对NLR影响的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8445-8450. DOI: 10.12677/acm.2023.1351182

Abstract

Objective: To investigate the effect of serum amyloid A (SAA) levels on neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in different gender and age groups of pediatric fever outpatient patients. **Method:** A retrospective analysis was conducted on the data of 399 patients from the Children's Fever Clinic of Affiliated Hospital of Jining Medical University, and SAA and NLR data were collected for statistical analysis. The results showed that different concentrations of SAA had significantly different effects on NLR ($P < 0.05$). Compared with the low concentration SAA group (36.48 ± 15.59), the NLR in the medium concentration group (78.68 ± 10.58) increased by 1.23 ($P < 0.05$), while the NLR in the high concentration group (128.22 ± 23.41) increased by 2.69 ($P < 0.05$). Gender had no effect on NLR ($P > 0.05$). Compared with the low age group, the NLR of the middle age group increased by 1.72 ($P < 0.05$), while the NLR of the high age group increased by 2.54 ($P < 0.05$). There is a positive correlation between NLR and SAA ($r = 0.487$), and NLR increases with the increase of SAA. **Conclusion:** There is a certain positive correlation between SAA and increased NLR in pediatric fever outpatient patients, and it is influenced by different ages and concentrations of SAA.

Keywords

Serum Amyloid Protein A, NLR, Children, Fever

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童发热性疾病, 包括感染性发热和非感染性发热。由多种致病因素引起, 比如病毒感染、细菌感染、支原体感染、癌症、血液病、烧伤及骨折等。其中感染性发热又分为细菌感染以及非细菌感染引起, 其鉴别诊断分类历来受到儿科医师所关注[1]。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一类存在于血浆中的脂结合蛋白, 主要来源于肝脏, 属于急性时相蛋白[2]。在正常情况下血清中 SAA 的表达水平较低, 当机体一旦发生炎症感染或受到一些损伤刺激时, SAA 的表达水平会迅速上升[3]。在疾病发生的 4~6 h 内升高, 且升高幅度很大, 约是正常值的 1000~2000 倍, 该特性促使 SAA 成为当前最敏感的炎症反应指标之一[4]。并且 SAA 的水平不受肾上腺皮质激素、免疫抑制剂及抗炎药物等因素的影响。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为一类新型的炎症指标, 近年来开始受到广泛重视, 该指标易操作易获得, 可根据血常规结果进行计算[5], 故具有方便、快捷、廉价、可重复检测等优势, 故在炎症评估中具有一定的诊断价值。本研究旨在探讨血清淀粉样蛋白 A 对 NLR 的影响, 进一步分析 SAA 与 NLR 在儿童发热性疾病中可能的作用机制。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象与分组

399 例儿童发热门诊患儿系济宁医学院附属医院儿童发热门诊病人, 男性 232 例, 女性 167 例, 年

龄在 2 个月至 13 岁。所有患儿发热均在三天及以内。因 SAA 的参考范围为 $< 10 \text{ mg/L}$ ，当 SAA 水平 $> 10 \text{ mg/L}$ 时提示病理状态(感染性疾病、肿瘤等)，故本次将 SAA 结果大于 10 mg/L 并排除由结缔组织病、恶性肿瘤、血液病、烧伤及骨折引起的发热的患儿纳为研究对象，本研究获得济宁医学院附属医院医学伦理委员会批准。

2.2. 仪器和试剂

免疫荧光定量分析仪(FI-1200, 南京诺尔曼生物技术股份有限公司), 血细胞分析仪(深圳市帝迈生物技术有限公司), C-反应蛋白/血清淀粉样蛋白 A 二合一检测试剂盒(南京诺尔曼生物技术股份有限公司, 批号 22040721)。

2.3. 方法

抽取静脉血 2 ml 注入血常规管或采集末梢血于一次性末梢抗凝采血管中, 严格按照 C-反应蛋白/血清淀粉样蛋白 A 二合一检测试剂盒说明书和帝迈血细胞分析仪说明进行操作。

2.4. 统计学处理

全部数据均经易侬统计软件(<https://www.empowerstats.net/cn/>)和 R 软件分析, 数据用均数标准差 ($\bar{X} \pm s$)表示, 独立样本均数间的比较采用独立样本均数间 t 检验, 构成比采用方差分析, 双变量间的相关分析用二变量相关检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

3. 结果

3.1. 研究对象人群特征

性别、年龄和 NLR 在 SAA 低浓度组、中浓度组及高浓度组之间均有统计学差异(均 $P < 0.05$), 详见表 1。

Table 1. Population characteristics

表 1. 研究对象人群特征

SAA 分组	SAA 低浓度组	SAA 中浓度组	SAA 高浓度组	P 值
人数(N)	133	133	133	
年龄(岁)	3.20 ± 2.79	3.92 ± 2.85	4.66 ± 2.85	< 0.001
SAA (mg/L)	36.48 ± 15.59	78.68 ± 10.58	128.22 ± 23.41	< 0.001
NLR	1.66 ± 1.06	2.89 ± 1.83	4.35 ± 3.20	< 0.001
性别				0.024
男	71 (53.38%)	71 (53.38%)	90 (67.67%)	
女	62 (46.62%)	62 (46.62%)	43 (32.33%)	

备注: 表中结果: Mean + SD/N(%); 如是连续变量, 用 Kruskal Wallis 秩和检验得出, 如计数变量有理论数 < 10 , 用 Fisher 精确概率检验得出。

3.2. 单因素分析

不同浓度的 SAA 对 NLR 具有显著不同的影响($P < 0.05$), 和低浓度 SAA 组(36.48 ± 15.59)相比较, 中浓度组 SAA (78.68 ± 10.58)中 NLR 增加 1.23 ($P < 0.05$), 而高浓度组 SAA (128.22 ± 23.41)和低浓度 SAA

组相比较 NLR 增加 2.69 ($P < 0.05$)。性别对 NLR 无统计学意义($P > 0.05$)。和低年龄组比较, 中年龄组 NLR 增加 1.72 ($P < 0.05$), 而高年龄组 NLR 则增加 2.54 ($P < 0.05$), 详见表 2。

Table 2. Single factor analysis of NLR influencing factors
表 2. NLR 影响因素的单因素分析

	统计资料	NLR P 值
SAA 分类		
SAA 低浓度组	133 (33.33%)	0
SAA 中浓度组	133 (33.33%)	1.23 (0.70, 1.77) < 0.0001
SAA 高浓度组	133 (33.33%)	2.69 (2.16, 3.22) < 0.0001
性别		
男	232 (58.15%)	0
女	167 (41.85%)	-0.20 (-0.69, 0.29) 0.4193
年龄	3.93 ± 2.89	0.33 (0.26, 0.41) < 0.0001
年龄分组		
低年龄组	117 (29.32%)	0
中年龄组	139 (34.84%)	1.72 (1.17, 2.27) < 0.0001
高年龄组	143 (35.84%)	2.54 (1.99, 3.09) < 0.0001

3.3. 曲线拟合

NLR 和 SAA 存在正相关($r = 0.487$), NLR 随着 SAA 的增加而增加, 见图 1。

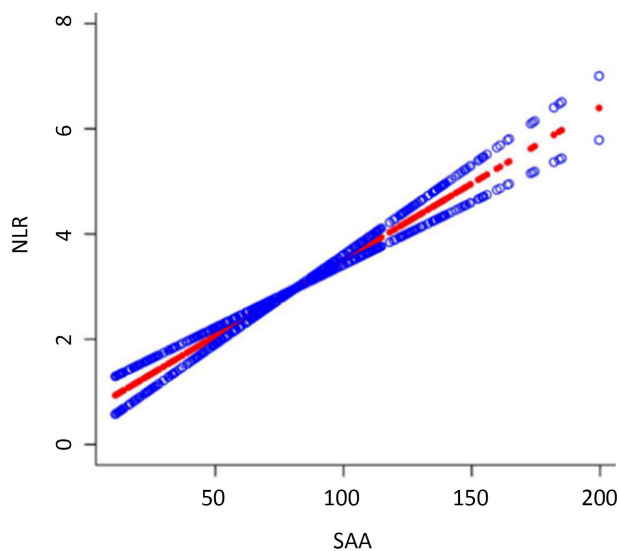


Figure 1. NLR and SAA curve fitting diagram
图 1. NLR 和 SAA 的关系曲线拟合图

4. 讨论

发热是儿童临床常见的体征, 引起发热的原因很多, 但最常见因素的为感染, 其次是结缔组织病、

恶性肿瘤、血液病等。尽早明确病因对患病儿童早期治疗及预后具有重要意义。临床常用的炎性指标包括外周血白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)及血清降钙素原(PCT)。其中 WBC 和 CRP 在儿童感染性疾病中广泛应用,但由于两者的敏感性及特异性不高,故对感染早期鉴别价值不高。近年来也有研究发现,WBC、CRP 及 PCT 虽然在细菌性感染时均可升高,但在病毒性感染时升高的并不明显。而 SAA 敏感性和特异性强于 CRP,尤其在病毒感染性疾病中表现的尤为明显[6]。故联合检测 SAA 和 CRP 能提高诊断率,也可以对细菌和病毒感染的鉴别提供依据[7]。

自 SAA 发现以来,它逐渐成为一种新的炎性标志物得到广泛运用。尽管目前对 SAA 的遗传学和生物化学有了较详尽了解,但其确切的生物学功能仍不完全清晰。SAA 在机体炎症反应、免疫调节、细胞间信息传递、脂质代谢等病理生理过程中均扮演重要角色。对于急性感染,特别是细菌和病毒感染,SAA 在疾病早期阶段均显著升高。在慢性非生物致炎性疾病如糖尿病、冠心病、风湿免疫疾病、肿瘤及移植排斥反应等均发现 SAA 参与了疾病的发生、发展、诊断及预后。然而,SAA 来源细胞种类多,涉及疾病种类复杂,致使在临床运用中缺乏特异性,但随着检验技术不断进步,将使 SAA 的检测及动态监测更加便捷,从而更好发挥其在疾病诊疗和预后评估中的优势[8]。目前研究表明,SAA 在创伤、感染性疾病、代谢性疾病、心脑血管疾病、自身免疫性疾病和肿瘤多种等病理过程中发挥不同作用。SAA 在临床上与血常规和 CRP 组成了“新三大常规”,能很好地对感染性疾病进行快速鉴别,但对 SAA 的病理生理和固有免疫中的作用仍未完全明确[9],SAA 作为一种新型的炎性标志物仍有更多的运用价值等待进一步研究,使之能更好服务于临床,依然具有广阔的探索空间。

NLR 包含中性粒细胞计数及淋巴细胞计数两种参数,可有效直观的反应出脓毒症患儿体内中性粒细胞和淋巴细胞之间的平衡状态,比 WBC、CRP 及中性粒细胞计数等单一的炎性指标更能反映炎症状态,也能准确评估脓毒症患儿的病情及预后。但 NLR 也有一定局限性,因其特异性不高,故常需要联合其他炎症指标共同对感染性疾病进行诊断[10]。当机体感染了病原菌之后,IL-6、IL-8 和粒细胞集落刺激因子可刺激中性粒细胞的产生,同时炎症反应可加速淋巴细胞凋亡,抑制细胞免疫,降低 CD4⁺并增加 CD8⁺抑制 T 淋巴细胞。因此,当中性粒细胞增加和淋巴细胞计数减少时(即 NLR 值增高)提示免疫炎症反应失衡。

研究表明 NLR 与心脑血管疾病、感染、炎性疾病和癌症也有关,并在病情的判断以及预后预测中表现出较高的价值[11][12][13]。在非小细胞肺癌晚期患者化疗期间,白细胞、中性粒细胞计数等一些传统血常规指标的变化无法提示感染存在发生时,NLR 等系统性炎症指标的作用被突显出来。在近年来研究报道中,学者们发现,在化疗后细菌感染的诊断中,NLR 的诊断价值高于 WBC、中性粒细胞百分比等传统血常规指标[14]。在肿瘤患者细菌感染的早期诊断中,NLR 也表现出较高的灵敏度,由于 PCT 具有较高的特异度和预测预后价值,故将两者联合检测能够提高对细菌感染的早期诊断效率[15]。NLR 也可作为结直肠癌预后的独立因子,可以为各级医院提供重要参考[16]。而在发热儿童患者中,SAA 与 NLR 指标的关系尚未见文献报道。本研究发现不同浓度的 SAA 对 NLR 具有显著不同的影响,性别对 NLR 无影响。年龄对 NLR 也产生一定的影响,和低年龄组比较,中年龄组 NLR 增加 1.72,而高年龄组 NLR 则增加 2.54。

5. 总结

综上所述,儿童发热门诊患者 NLR 和 SAA 存在正相关,NLR 随着 SAA 的增加而增加。SAA 联合 NLR 在儿童发热性疾病的早期感染诊断中提供更多的参考依据。而 SAA 对 NLR 具体的影响机制尚需要进一步的研究。

基金项目

山东省中医药科技发展计划项目(2019-0478)。

参考文献

- [1] Long, S.S. (2016) Diagnosis and Management of Undifferentiated Fever in Children. *Journal of Infection*, **72**, S68-S76. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.025>
- [2] 耿红莲, 仲人前. 血清淀粉样物质 A 研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(4): 10-12.
- [3] 李茉莉, 张先锋. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白及血沉在 AECOPD 病情监测中应用分析[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(5): 462-464.
- [4] 陆徐峰, 周海英, 胡志雄. 血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及其意义[J]. 中国临床医学, 2015, 22(5): 613-615.
- [5] 严开斌, 石巍. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值在 2 型糖尿病肾病诊断中的初步应用[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(11): 879-880.
- [6] 吴勇, 许文芳, 赵娇萍, 等. 血清淀粉样蛋白在艾滋病患者机会性感染中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(5): 542-544.
- [7] 张大伟, 杨成, 谭乐明, 等. 血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病诊断中的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(2): 129-133.
- [8] 槐以啟, 年士艳, 冯磊. 血清淀粉样蛋白 A 的临床运用新进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 903-906.
- [9] 罗涛, 雷蕾, 蒋瑾瑾. SAA 在固有免疫防御感染中的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(12): 1533-1536.
- [10] 李俊达, 何剑琴. 慢性腹泻患者内毒素和降钙素原水平的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(6): 766-767.
- [11] Cupp, M.A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., *et al.* (2020) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cancer Prognosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 360. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>
- [12] Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D.P., Ozturk, C., *et al.* (2016) The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **22**, 405-411. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>
- [13] Lagunas-Rangel, F.A. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-C-Reactive Protein ratio in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, **92**, 1733-1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
- [14] 刘乐乐, 李华. 中性粒细胞和淋巴细胞 VCS 参数与 NLR 对肿瘤患者化疗后细菌感染辅助诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(3): 190-193.
- [15] 李黎, 冯潇宇, 王敏华. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及降钙素原对糖尿病酮症酸中毒患者合并细菌感染的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(6): 669-673.
- [16] 钱程程, 袁海花, 姜斌. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和循环肿瘤细胞计数联合预测结直肠癌患者预后[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(3): 476-480.