

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.015

血清淀粉样蛋白 A 在传染性单核细胞增多症患儿中的水平及意义*

刘颖业¹, 李 军², 闫江泓¹, 王晓娟³, 赵梦川⁴, 王 乐¹, 郭巍巍^{1△}

河北医科大学附属河北省儿童医院:1. 儿科研究所;2. 质量控制处;3. 门诊部;4. 检验科, 河北石家庄 050031

摘 要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)在传染性单核细胞增多症(IM)患儿中的水平及意义。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在河北医科大学附属河北省儿童医院住院治疗的 131 例 IM 患儿作为研究对象。根据肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)的检查结果,将 IM 患儿分为肝功能正常组(ALT≤50 U/L)和肝功能异常组(ALT>50 U/L)。比较两组年龄、性别及血清 SAA、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)水平。采用 Spearman 相关分析 IM 患儿血清 ALT 水平与各项检验指标水平的相关性。结果 肝功能正常组和肝功能异常组患儿分别有 51 例、80 例。两组性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肝功能异常组 SAA、ALT 水平高于肝功能正常组,HDL-C、ApoA1 水平低于肝功能正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,IM 患儿血清 ALT 水平与 SAA 水平呈正相关($r_s=0.295, P<0.05$),与 HDL-C、LDL-C 水平呈负相关($r_s=-1.800、-0.173, P<0.05$)。结论 IM 患儿 SAA 水平与并发肝功能异常有关,对于出现急性炎症反应的患儿,临床医生需引起足够的重视以便早期干预治疗。

关键词:血清淀粉样蛋白 A; 传染性单核细胞增多症; 高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白 A1; 儿童
中图法分类号:R512.7;R725.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)18-2694-04

Levels and significance of serum amyloid A in children with infectious mononucleosis*

LIU Yingye¹, LI Jun², YAN Jianghong¹, WANG Xiaojuan³,
ZHAO Mengchuan⁴, WANG Le¹, GUO Weiwei^{1△}

1. Institute of Pediatrics; 2. Department of Quality Control; 3. Department of Outpatient;
4. Department of Clinical Laboratory, Hebei Children's Hospital Affiliated to Hebei
Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract: Objective To investigate the level and significance of serum amyloid A (SAA) in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 131 children with IM who were hospitalized in Hebei Children's Hospital Affiliated to Hebei Medical University from January 2020 to December 2021 were selected as the study objects. According to the results of liver function index alanine aminotransferase (ALT), children with IM were divided into normal liver function group (ALT≤50 U/L) and abnormal liver function group (ALT>50 U/L). The levels of SAA, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB) in serum were compared between the two groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum ALT level and various test indexes in children with IM. **Results** There were 51 cases of normal liver function group and 80 cases of abnormal liver function group. There was no significant difference in gender and age between the two groups ($P>0.05$). The level of SAA and ALT in the abnormal liver function group was higher than that in the normal liver function group, and the levels of HDL-C and ApoA1 in the abnormal liver function group were lower than those in the normal liver function group, with statistical significance ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum ALT level was positively correlated with SAA level ($r_s=0.295, P<0.05$), and negatively correlated with HDL-C and LDL-C levels ($r_s=-1.800, -0.173, P<0.05$). **Conclusion** The level of SAA in children with IM is associated with liver dysfunction. For children with acute inflammation, clinicians need to pay enough attention for early interven-

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题计划(20200676)。
作者简介:刘颖业,男,主管技师,主要从事生化实验室诊断方向的研究。△ 通信作者, E-mail:13831169605@163.com。

tion and treatment.

Key words:serum amyloid A; infectious mononucleosis; high density lipoprotein cholesterol; apolipoprotein A1; children

血清淀粉样蛋白 A (SAA)是由肝细胞产生并分泌到血清的急性反应蛋白,属于载脂蛋白家族的一员,在正常人体中的水平极低,但在感染、创伤和其他刺激后,血清 SAA 水平可明显升高,对疾病的早期判断具有重要价值^[1]。传染性单核细胞增多症(IM)常见于儿童和青少年,是一种主要由 EB 病毒感染引起的单核-巨噬细胞系统急性增生性疾病^[2]。这种疾病的临床症状以发热、咽峡炎、淋巴结肿大为特征,辅助检查以外周血淋巴细胞计数和异型淋巴细胞比例升高最为常见^[3]。若就诊不及时,延误治疗,可引起器官功能损害,其中肝功能异常最为常见^[4]。有学者对 IM 患儿血清 SAA 水平变化进行了研究,发现 SAA 在 IM 的早期诊断中扮演着重要角色^[5]。但是国内外对血清 SAA 是否为 IM 患儿发生肝功能异常的影响因素,以及 SAA 水平与肝功能异常时转氨酶水平的相关性的研究较少。基于此,本研究分析了 IM 患儿血清中 SAA 水平与肝功能异常的关系,以期对 IM 的早期诊断和治疗提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在河北医科大学附属河北省儿童医院住院治疗的 131 例 IM 患儿作为研究对象,其中男 76 例,女 55 例;年龄 1~14 岁,3.83(2.33,5.50)岁。根据肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)的检查结果,将 IM 患儿分为肝功能正常组(ALT≤50 U/L)和肝功能异常组(ALT>50 U/L)^[6]。纳入标准:(1)符合临床中 IM 的诊断标准;(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并甲、乙、丙、戊型肝炎病毒等嗜肝病毒感染;(2)合并巨

噬细胞病毒感染;(3)存在肝豆状核变性、药物性肝炎、自身免疫性肝炎等原因引起的肝功能异常。本研究经河北医科大学附属河北省儿童医院医学伦理委员会审核批准(医研伦审第 64 号)。

1.2 方法 收集并整理研究对象的临床资料,如性别、年龄、SAA、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)水平。所有的病历数据均为首次入院时检测的指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 相关分析 IM 患儿血清 ALT 水平与各项检验指标水平的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组性别及年龄比较 肝功能正常组和肝功能异常组患儿分别有 51 例、80 例,IM 患儿合并肝功能异常发生率为 61.1%(80/131)。肝功能正常组男 34 例,女 17 例;3.13(2.19,5.08)岁。肝功能异常组男 42 例,女 38 例;4.04(2.54,6.31)岁。两组性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组检验指标比较 肝功能异常组 SAA、ALT 水平高于肝功能正常组,HDL-C、ApoA1 水平低于肝功能正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组检验指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
肝功能正常组	51	35.30(8.63,72.58)	3.03(2.74,3.60)	1.40(0.94,1.86)	0.77(0.62,0.99)
肝功能异常组	80	56.45(30.90,87.03)	3.00(2.56,3.40)	1.46(1.15,1.92)	0.70(0.57,0.78)
<i>Z</i>		-2.964	1.060	-0.894	2.350
<i>P</i>		0.003	0.289	0.371	0.019

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	ALT(U/L)
肝功能正常组	51	1.76(1.47,2.17)	0.93(0.79,1.05)	0.76(0.62,0.89)	23.00(17.00,37.00)
肝功能异常组	80	1.63(1.31,1.96)	0.85(0.75,0.94)	0.74(0.61,0.86)	109.00(87.00,207.25)
<i>Z</i>		1.679	2.190	0.498	-9.630
<i>P</i>		0.093	0.029	0.618	<0.001

2.3 IM 患儿血清 ALT 水平与各项检验指标水平的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,IM 患儿血清 ALT 水平与 SAA 水平呈正相关($r_s = 0.295$, $P < 0.05$),与 HDL-C、LDL-C 水平呈负相关($r_s = -1.800$ 、 -0.173 , $P < 0.05$),与 TC、TG、ApoA1、ApoB 不存在相关关系($r_s = -0.115$ 、 0.089 、 -0.169 、 -0.051 , $P > 0.05$)。

3 讨 论

EB 病毒的感染率高达 90%^[7],其中 IM 是由 EB 病毒感染引起的较为常见的疾病,若不及时就诊治疗,患儿可能会出现肝功能异常。本研究入组的 131 例患儿中有 80 例(61.1%)患儿出现了肝功能异常,与既往的研究结果相似^[4,8]。目前 EB 病毒感染引起 IM 患儿肝脏损害的作用机制尚不明确,但会间接导致肝细胞损伤^[9-10]。EB 病毒感染产生的免疫应答可间接损伤肝脏,导致 ALT 水平升高,进而增加了 IM 合并肝功能异常的风险^[11],因此为了降低肝功能异常出现的风险,在疾病早期阶段就需要及时进行治疗。

SAA 作为肝脏合成的一种非常敏感的急性时相反应蛋白,正常生理状态下,血清 SAA 水平极低。当机体发生急性炎症时,在一些炎症介质,比如白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 等介导下,促使肝细胞大量分泌 SAA,在 24~48 h 内其水平可达到数十倍至百倍以上。近年来相关研究表明,SAA 作为炎症因子在慢性阻塞性肺疾病^[12]、过敏性哮喘^[13]、脓毒血症^[14] 等许多疾病的早期诊断中都有较好的临床研究价值。刘文田等^[15] 学者对 EB 病毒感染早期的 IM 患儿血清 SAA 水平的变化进行了研究,发现高水平的 SAA 对 IM 的早期诊断有重要参考价值,但是 SAA 水平在 IM 患儿出现肝功能异常时的变化还不清楚。本研究结果显示,肝功能异常组 SAA 水平高于肝功能正常组($P < 0.05$),Spearman 相关分析结果显示,IM 患儿血清 ALT 水平与 SAA 水平呈正相关($r_s = 0.295$, $P < 0.05$),提示 SAA 水平与 IM 患儿肝功能异常密切相关。

肝脏作为人体最大的实质器官,在代谢、合成、分泌、免疫防御等很多方面起着不可替代的重要作用,如合成分泌脂蛋白、合成急性期蛋白、调节细胞因子等。其中脂蛋白的脂质组成成分主要为 TC 和 TG。TC 是细胞膜的重要组成部分,TG 是一种参与新陈代谢的能量来源。脂蛋白的蛋白质组成成分即载脂蛋白主要由 ApoA1 和 ApoB 组成,参与机体内脂质的代谢和转运、炎症反应、免疫反应等^[16]。脂蛋白胆固醇和载脂蛋白是参与脂质代谢过程中的最重要成员之一。既往研究多认为,脂蛋白胆固醇和载脂蛋白在心脑血管粥样硬化性疾病中起主要作用。近年来研

究发现,在感染 EB 病毒期间,脂质代谢平衡会发生变化,如果不能正确地予以纠正治疗,会导致脂蛋白结构、功能发生变化进而影响疾病的转归^[17]。本研究结果显示,肝功能异常组 HDL-C、ApoA1 水平低于肝功能正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示在肝功能异常的 IM 患儿中,脂质代谢中的关键成分发生了显著变化。这可能与脂质代谢紊乱及脂蛋白功能的异常有关,从而影响该病的进展与对症治疗^[18-19]。动物实验中也发现通过敲除载脂蛋白基因改变 HDL-C 颗粒蛋白的结构后,可升高血清中 SAA 水平^[20]。因此通过定期监测 SAA 水平及其与脂质代谢指标的关系,对于评估 IM 患儿的病情进展及其对肝功能的影响具有重要意义。

本研究中,较多因素可影响 IM 患儿血清脂蛋白水平,例如干扰素、内脂酶等能干扰脂蛋白的其他生物学指标。在未来的研究中,可以增加样本量来分析 IM 患儿血清 SAA 与干扰素、内脂酶等干扰因子的关系,特别是 SAA 上升期、平台期、下降期水平的变化与脂蛋白水平变化之间的联系还需进一步研究验证。另外探讨 SAA 是否通过影响 EB 病毒的复制或感染过程来影响疾病的发展将有助于更深入地理解 IM 的发病机制和病理过程,为临床探索新的治疗方法提供理论依据。

综上所述,SAA 作为一种急性期蛋白在 IM 的发病机制中扮演着重要的角色,在治疗过程中,通过监测患儿的 SAA 水平变化,有助于临床医生可以更好地评估病情的进展和治疗效果。

参考文献

- [1] 刘锦燕,赵璐涛,项明洁.血清淀粉样蛋白 A 在疾病中的作用机制及应用研究进展[J].检验医学,2021,36(7):756-760.
- [2] NAUGHTON P, HEALY M, ENRIGHT F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(3): 107-116.
- [3] 胡岩岩,潘家华,周浩泉.儿童传染性单核细胞增多症临床及实验室检查特点分析[J].中华全科医学,2021,19(9):1510-1513.
- [4] DASARI V, SINHA D, NELLER M A, et al. Prophylactic and therapeutic strategies for Epstein-Barr virus-associated diseases: emerging strategies for clinical development [J]. Expert Rev Vaccines, 2019, 18(5): 457-474.
- [5] 陆丹,郝英娜.异型淋巴细胞、VCS 和 SAA 检测在传染性单核细胞增多症并发肝功能损害中的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(8):967-970.
- [6] 樊亚楠,施逸怡,徐京杭,等.274 例青少年和成人传染性单核细胞增多症患者肝损伤临床特征分析[J].临床肝胆病杂志,2021,37(3):636-641.

[7] 张奇武,胡德强,魏荣胜. 儿童 EB 病毒感染及流行病学特征分析[J]. 公共卫生与预防医学,2023,34(3):110-113.

[8] ODAME J,ROBINSON J,KHODAI-BOORAN N,et al. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,2014,25(5):277-280.

[9] BUNCHORNTAVAKUL C,REDDY K R. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver[J]. Gastroenterol Clin North Am,2020,49(2):331-346.

[10] 施金金,储磊,张丹丹,等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害的临床危险因素分析[J]. 江苏医药,2021,47(4):348-351.

[11] ZHANG Y J,ZHAO Y Q,JIANG Y J,et al. Effects of Epstein-Barr virus infection on liver function in children [J]. J Infect Public Health,2020,13(2):260-265.

[12] 夏春燕,姚婷,陈丽君,等. 血清淀粉样蛋白 A 水平变化在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断的应用价值[J]. 宁夏医学杂志,2022,44(4):350-352.

[13] 崔晏文,王丽慧,杜春仙,等. 过敏性哮喘急性发作患者血清淀粉样蛋白 A 的表达与影响因素分析[J]. 医学新知,2022,32(3):201-207.

[14] 李国楠,张国强,张洪波,等. 血清淀粉样蛋白 A 评估脓毒症严重程度和预后的临床研究[J]. 中日友好医院学报,2021,35(3):143-145.

[15] 刘文田,唐芳华,刘玉花,等. 血清 TNF- α 、SAA、ADA 对儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症的诊断价值研究 [J]. 河北医科大学学报,2021,42(4):470-473.

[16] 刘培彬,叶子璐,蔡潭溪,等. 脂蛋白质组学研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2014,41(12):1197-1206.

[17] APOSTOLOU F,GAZI I F,LAGOS K,et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes [J]. Atherosclerosis,2010,212(2):607-613.

[18] ARTL A,MARSCHKE G,LESTAVEL S,et al. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2000,20(3):763-772.

[19] DIGRE A,NAN J,FRANK M,et al. Heparin interactions with apoA1 and SAA in inflammation-associated HDL [J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,474(2):309-314.

[20] YANG M,LIU Y Y,DAI J,et al. Apolipoprotein A-II induces acute-phase response associated AA amyloidosis in mice through conformational changes of plasma lipoprotein structure[J]. Sci Rep,2018,8(1):5620.

(收稿日期:2024-01-26 修回日期:2024-05-28)

(上接第 2593 页)

[8] MOHAN S,EDDERKAOUI B. Correction:evaluation of CCL21 role in post-knee injury inflammation and early cartilage degeneration [J]. PLoS One,2021,16(10):e0259553.

[9] AMANDA S,TAN T K,IIDA S,et al. Lineage and stage-specific oncogenicity of IRF4 [J]. Exp. Hematol,2022,114:9-17.

[10] SASAKI K,TERKER A S,PAN Y,et al. Deletion of myeloid interferon regulatory factor 4 (Irf4) in mouse model protects against kidney fibrosis after ischemic injury by decreased macrophage recruitment and activation [J]. J Am Soc Nephrol,2021,32(5):1037-1052.

[11] 孟焕新. 2018 年牙周病和植体周病国际新分类简介[J]. 中华口腔医学杂志,2019,54(2):73-78.

[12] 姜梅,徐俊仙,翁庭静. 血清脂联素、超敏 C-反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 联合检测在慢性牙周炎患者早期诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(18):2248-2251.

[13] JIANG Z Y,SHI Y X,ZHAO W P,et al. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease:combination of text mining and GEO dataset[J]. BMC Oral Health,2021,21(1):466.

[14] GENCO R J,SANZ M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases:an overview [J]. Periodontol 2000,2020,83(1):7-13.

[15] QIAN S J,HUANG Q R,CHEN R Y,et al. Single-cell RNA sequencing identifies new inflammation-promoting cell subsets in Asian patients with chronic periodontitis [J]. Front Immunol,2021,12:711337.

[16] SHAZAM H,SHAIKH F,HUSSAIN Z. Bone turnover markers in chronic periodontitis: a literature review [J]. Cureus,2020,12(1):e6699.

[17] RIDIANDRIES A,TAN J T M,BURSILL C A. The role of chemokines in wound healing[J]. Int J Mol Sci,2018,19(10):3217.

[18] UELAND T,AUKRUST P,CAIDAHL K. CCL21 and prognosis in acute coronary syndrome[J]. Aging (Albany NY),2019,11(21):9225-9226.

[19] MAFFEI R,FIORCARI S,ATENE C G,et al. The dynamic functions of IRF4 in B cell malignancies[J]. Clin Exp Med,2023,23(4):1171-1180.

[20] 曾小丽,李生娇,单铮男,等. 基于基因芯片整合分析筛选慢性牙周炎相关基因和转录因子[J]. 华西口腔医学杂志,2021,39(6):633-641.

(收稿日期:2024-01-26 修回日期:2024-05-21)