

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195193

· 论 著 ·

## 血清 SHBG 与 SAA4 联合检测对涂阴肺结核辅助诊断的价值

黄琪淋<sup>1</sup>, 温莎<sup>2</sup>, 叶绍燕<sup>3</sup>, 万逢洁<sup>4</sup>, 何敏<sup>2,4</sup>

(1. 广西壮族自治区龙潭医院急诊医学科, 广西柳州 545005; 2. 广西医科大学实验动物中心, 广西南宁 530021; 3. 柳州市疾病预防控制中心环境与学校卫生防治所, 广西柳州 545007; 4. 广西医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室, 广西南宁 530021)

**[摘要]** 目的 评价性激素结合球蛋白(SHBG)、血清淀粉样蛋白 4(SAA4)两项指标联合检测对涂阴肺结核的诊断预测价值。方法 采集 2017 年 3—5 月广西柳州市龙潭医院收治的 88 例涂阴肺结核患者的血清标本, 同一时期采集 56 例广西柳州市本地区的健康体检人员的血清标本作为健康对照组, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测涂阴肺结核组和健康对照组血清中 SHBG、SAA4 蛋白水平, 应用受试者工作特征(ROC)曲线比较两者单一与联合诊断涂阴肺结核的效能, 并与近三年相关涂(菌)阴肺结核的结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测方法的诊断效能进行比较。结果 涂阴肺结核组的血清 SHBG、SAA4 浓度分别为 52.32(24.58~81.19)nmol/L 和 56.71(41.87~77.57)ng/mL, 健康对照组的血清 SHBG、SAA4 浓度分别为 25.97(16.60~36.45)nmol/L 和 35.79(29.81~41.07)ng/mL, 涂阴肺结核患者血清 SHBG、SAA4 表达水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ )。SHBG、SAA4 单项及联合诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线下面积分别为 0.781、0.829、0.906(均  $P < 0.001$ ), 两者联合诊断涂阴肺结核的灵敏度和特异度分别为 84.1%、91.1%, 约登指数为 0.752。与近三年已报道涂(菌)阴肺结核 T-SPOT. TB 检测方法的诊断效能相比, SHBG 与 SAA4 两者联合诊断涂阴肺结核具有优势。结论 SHBG、SAA4 对涂阴肺结核具有良好的辅助诊断价值, 联合检测有利于提高涂阴肺结核的诊断率。

**[关键词]** 性激素结合球蛋白; 血清淀粉样蛋白 4; 涂阴肺结核; 诊断

**[中图分类号]** R521

## Diagnostic value of combined detection of serum SHBG and SAA4 in smear-negative pulmonary tuberculosis

HUANG Qi-lin<sup>1</sup>, WEN Sha<sup>2</sup>, YE Shao-yan<sup>3</sup>, WAN Feng-jie<sup>4</sup>, HE Min<sup>2,4</sup> (1. Department of Emergency Medicine, Longtan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545005, China; 2. Laboratory Animal Center, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Environmental and School Health and Prevention Institute, Liuzhou Center for Disease Prevention and Control, Liuzhou 545007, China; 4. Department of Labor Health and Environmental Hygiene, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the diagnostic and predictive value of combined detection of sex hormone-binding globulin (SHBG) and serum amyloid A4 (SAA4) in smear-negative pulmonary tuberculosis (SNPT). **Methods**

Serum specimens of 88 SNPT patients who were admitted to Lontan Hospital, Liuzhou, Guangxi from March to May, 2017 were collected, serum specimens of 56 healthy physical examination people in Liuzhou City collected at the same time were as control group. Serum levels of SHBG and SAA4 in SNPT group and control group were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), efficacy of single and combined diagnosis for SNPT

**[收稿日期]** 2019-03-13

**[基金项目]** 广西科技计划项目(桂科 AB16380351)

**[作者简介]** 黄琪淋(1983-),女(汉族),广西壮族自治区柳州市人,主管护师,主要从事结核病临床护理研究。温莎为共同第一作者。

**[通信作者]** 何敏 E-mail: m\_h\_m868@sina.com

was compared by receiver operating characteristic(ROC) curve, and compared with the diagnostic efficacy of T cell spot test of tuberculosis infection (T-SPOT TB) for SNPT in recent three years. **Results** Concentrations of serum SHBG and SAA4 were 52.32 (24.58–81.19) nmol/L and 56.71 (41.87–77.57) ng/mL in SNPT group, 25.97 (16.60–36.45) nmol/L and 35.79 (29.81–41.07) ng/mL in control group, expression levels of serum SHBG and SAA4 in SNPT group were both significantly higher than those in control group (both  $P < 0.001$ ). The area under ROC curve of single and combined diagnosis of SNPT by SHBG and SAA4 were 0.781, 0.829, and 0.906, respectively (all  $P < 0.001$ ), sensitivity and specificity of the combined diagnosis were 84.1% and 91.1% respectively, Jordan index was 0.752. Compared with T-SPOT TB detection method reported in recent three years, combined detection of SHBG and SAA4 has advantage for the diagnosis of SNPT. **Conclusion** SHBG and SAA4 has good auxiliary diagnostic value for SNPT, and the combined detection can improve the diagnosis rate of SNPT.

**[Key words]** sex hormone-binding globulin; serum amyloid A4; smear-negative pulmonary tuberculosis; diagnosis

肺结核是由结核分枝杆菌感染肺部形成的一种慢性传染病,其中涂阴肺结核约占肺结核患者总数的一半<sup>[1]</sup>。涂阴肺结核患者早期不易被及时发现,易漏诊、误诊。然而,结核病的延迟诊断可能会增加疾病的严重程度和病死率,并加大传播风险。在一项横断面调查<sup>[2]</sup>中发现,涂阴肺结核导致结核患者延迟治疗风险比为 2.3 倍。在撒哈拉以南非洲地区的一项研究<sup>[3]</sup>中,涂阴肺结核患者对该地区的结核病控制项目构成了巨大的负担,其中三分之一的涂片阴性结核病患者在初诊后一年内死亡,三分之一患者可能发生复发性肺结核。因此,寻求一种灵敏度高、特异度强的涂阴肺结核血清标志物是结核病研究关注的热点。近年来,血清蛋白组学技术为结核病的辅助诊断提供了契机<sup>[4]</sup>。本课题组前期血清蛋白组学的研究中发现性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)及血清淀粉样蛋白 4(serum amyloid A4, SAA4)在血清中的差异表达,并且目前在国内外研究中除本课题组外尚未见有关血清 SHBG 及 SAA4 辅助诊断涂阴肺结核的相关报道,因此,本研究通过检测涂阴肺结核血清潜在标志物,即 SHBG 及 SAA4 在血清中的表达水平,并应用受试者工作特征(ROC)曲线进一步评估两项指标的辅助诊断效能,为涂阴肺结核的辅助诊断提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 采集 2017 年 3—5 月广西柳州市龙潭医院收治的 88 例涂阴肺结核患者的血清标本,参照中华医学会制定的《临床诊疗指南结核病分册》<sup>[5]</sup>进行涂阴肺结核患者的诊断,排除合并肿瘤、严重器质性病变、免疫功能低下的肺结核患者。同一时期采集 56 例广西柳州市本地区的健康体检人

员的血清标本作为健康对照组,排除结核、肺炎、尘肺、肿瘤及其他严重肺部疾病患者。

1.2 血清 SHBG、SAA4 蛋白含量检测 采集研究对象空腹时外周静脉血 3 mL, 4℃ 静置 2 h, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上层血清:(1)血清稀释 100 倍后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法(试剂盒购于 R&D Systems 公司)检测两组血清 SHBG 蛋白含量;(2)血清稀释 10 倍后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法(试剂盒购于 LifeSpan BioSciences 公司)检测两组血清 SAA4 蛋白含量。检测过程均严格参照试剂盒说明书进行操作。

1.3 近三年涂(菌)阴肺结核的结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测方法分析

1.3.1 检索策略 检索三大中文数据库:万方数据库、中国知识基础设施工程(中国知网数据库)、维普数据库于 2016 年 1 月 1 日至今发表的中文文献,按照下述条件进行检索:(涂阴肺结核 OR 菌阴肺结核)AND(灵敏度 OR 敏感度 OR 特异度)AND(T-SPOT OR ELISPOT OR 酶联免疫斑点技术 OR  $\gamma$ -干扰素释放试验)。

1.3.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)患者明确诊断为涂阴肺结核或菌阴肺结核;(2)应用 T-SPOT. TB 检测方法;(3)数据能直接提取四格表数据或经计算得出四格表数据;(4)病例及对照样本数均  $> 40$  例;(5)文献为中文期刊发表论文。排除标准:(1)无法提取四格表数据;(2)综述或 Meta 类文献;(3)数据有限的摘要文献;(4)重复文献。

1.4 涂阴肺结核血清学指标诊断效能评价标准 根据比较灵敏度、特异度、曲线下面积(area under curve, AUC)、约登指数指标来评估各项研究中 T-SPOT. TB 检测方法的涂阴肺结核诊断效能。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 进行数据分析,定量资料采用中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25} \sim$

$P_{75}$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积、灵敏度、特异度、约登指数。应用 MedCalc 16.2 软件进行 Z 检验,比较 ROC 曲线 AUC 的差异,进而评价单一与联合指标诊断涂阴肺结核的诊断效能。采用卡方检验分别进行涂阴肺结核 SHBG 与 SAA4 两者联合诊断试验与近三年涂(菌)阴肺结核的 T-SPOT. TB 检测方法的灵敏度和特异度比较。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本情况 88 例涂阴肺结核患者中男性 51 例,

女性 37 例,平均年龄( $49.49 \pm 16.13$ )岁;56 例健康体检人员中男性 36 例,女性 20 例,平均年龄( $46.80 \pm 9.88$ )岁。两组间年龄、性别比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),资料具有可比性。

2.2 血清 SHBG 与 SAA4 蛋白表达水平 ELISA 法检测结果显示:涂阴肺结核组血清 SHBG 与 SAA4 蛋白浓度分别为  $52.32(24.58 \sim 81.19)$  nmol/L、 $56.71(41.87 \sim 77.57)$  ng/mL,健康对照组 SHBG 与 SAA4 蛋白浓度分别为  $25.97(16.60 \sim 36.45)$  nmol/L、 $35.79(29.81 \sim 41.07)$  ng/mL。涂阴肺结核组血清 SHBG 与 SAA4 蛋白表达水平高于健康对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ )。见图 1。

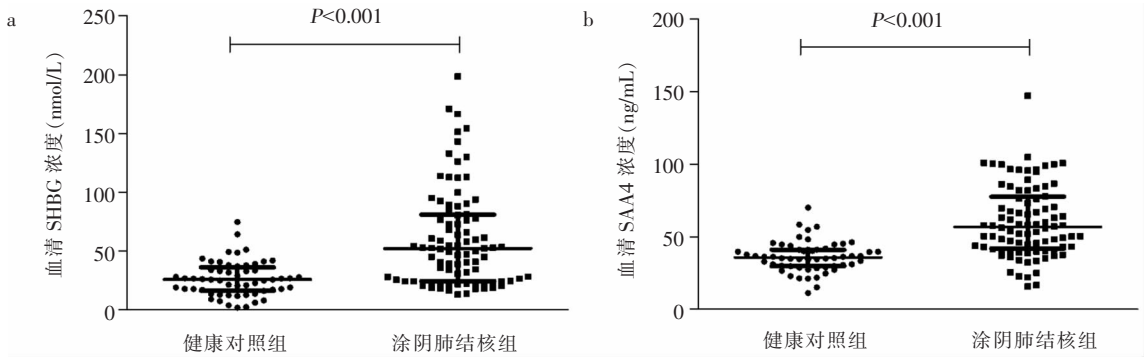


图 1 血清 SHBG、SAA4 蛋白的表达水平

Figure 1 Expression level of serum SHBG and SAA4 protein

2.3 SHBG、SAA4 单一及联合诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线 对 88 例涂阴肺结核患者及 56 例健康对照组血清 SHBG、SAA4 蛋白的检测结果绘制 ROC 曲线,结果表明两指标联合诊断时曲线下面积 AUC 为  $0.906(95\% CI: 0.857 \sim 0.955)$  ( $P < 0.001$ )。见表 1、图 2。应用 Z 检验比较 ROC 曲线

的结果如下:SHBG、SAA4 两者联合诊断涂阴肺结核的效能明显优于单一指标的诊断效能( $P < 0.001$ ),而比较 SHBG、SAA4 单项诊断涂阴肺结核时,两蛋白指标的单独诊断效能差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 1 SHBG 与 SAA4 联合诊断涂阴肺结核的诊断效能

Table 1 Diagnostic efficacy of combined detection of SHBG and SAA4 on SNPT

指标	AUC	AUC 95%CI		P	灵敏度	特异度	约登指数
		下限	上限				
SHBG	0.781	0.708	0.854	$<0.001$	0.670	0.750	0.420
SAA4	0.829	0.762	0.895	$<0.001$	0.773	0.768	0.541
SHBG 与 SAA4	0.906	0.857	0.955	$<0.001$	0.841	0.911	0.752

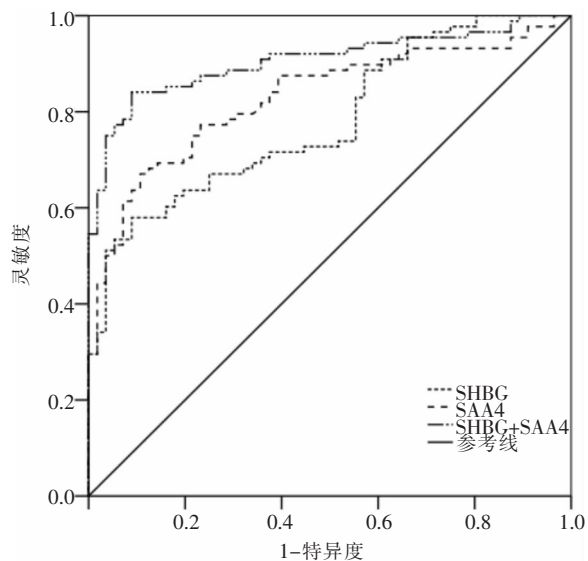


图 2 SHBG、SAA4 单一及联合诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线  
Figure 2 ROC curves of single and combined detection of SHBG, SAA4 for SNPT

2.4 近三年涂(菌)阴肺结核的 T-SPOT. TB 检测方法分析 共检索到 102 篇相关文献,其中万方数据库 79 篇、中国知网数据库 20 篇、维普数据库 3 篇,按照纳入及排除标准,最终纳入 12 篇中文文献,排除 90 例,其中 64 篇无法提取四格表数据,11 篇样本例数少于 40,3 篇为综述或 Meta 类文献,10 篇为重复文献,2 篇为非 T-SPOT. TB 检测方法。从近三年已报道涂(菌)阴肺结核的 T-SPOT. TB 检测方法的诊断效能来看,表 2 显示各研究中的 T-SPOT 检测技术在诊断肺结核时其诊断效能结果不一致,本研究的联合诊断特异度不比 T-SPOT. TB 检测方法差,在灵敏度上 T-SPOT. TB 检测技术除两项研究比本研究的联合诊断灵敏度高外,其他均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),且本研究联合诊断的约登指数为 0.752,与这 12 项研究相比具备较好的准确性,可见 SHBG 与 SAA4 两者联合诊断涂阴肺结核具有比较优势。

### 3 讨论

在结核病的流行过程中,相对于涂阳肺结核患者,涂阴肺结核患者的结核传播率约为 22%<sup>[18]</sup>,且肺结核病例中约有一半的涂片呈阴性<sup>[1]</sup>,意味着结核病的整体负担严重,将加大结核病的防控难度。因此,快速准确地诊断涂阴肺结核病对于促进疾病早期治疗的开始,改善患者的预后和减少结核病传

表 2 纳入 12 篇文献中近三年涂(菌)阴肺结核的 T-SPOT 检测技术比较

Table 2 Comparison of T-SPOT detection technique of SNPT in 12 literatures in recent three years

第一作者	病例组(例)	对照组(例)	灵敏度	特异度	约登指数
李振生 <sup>[6]</sup>	170	64	0.971*	0.652#	0.623
郝兴亮 <sup>[7]</sup>	66	40	0.864	0.900	0.764
何莉 <sup>[8]</sup>	194	744	0.866	0.808	0.674
任甜甜 <sup>[9]</sup>	168	81	0.792	0.630#	0.421
严松盛 <sup>[10]</sup>	102	100	0.794	0.640#	0.434
杨映晖 <sup>[11]</sup>	49	115	0.714	0.826	0.540
彭宁 <sup>[12]</sup>	135	79	0.822	0.924	0.746
周前选 <sup>[13]</sup>	185	64	0.778	0.688#	0.466
李爱英 <sup>[14]</sup>	156	144	0.955*	0.896	0.851
蔡向敬 <sup>[15]</sup>	114	203	0.856	0.714#	0.570
何梅芳 <sup>[16]</sup>	93	40	0.849	0.900	0.749
王甲甲 <sup>[17]</sup>	77	89	0.896	0.764#	0.660

\*: 与 SHBG + SAA4 联合诊断灵敏度相比,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); #: 与 SHBG + SAA4 联合诊断特异度相比,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

播至关重要。近年来血清学检测技术被广泛应用于临床疾病工作中,有研究<sup>[19]</sup>表明该项技术有助于结核病的辅助诊断,且血清学检测对于痰量达不到标准的患者(如儿童、HIV/AIDS 患者)和肺外结核患者具有一定的优势。因此,迫切需要寻找一种应用多项血清学指标联合诊断结核病的方法。

本课题组在前期研究中利用血清蛋白组学技术筛选出了肺结核患者血清差异表达蛋白 SHBG 与 SAA4,在此基础上,本研究进一步鉴定了 SHBG、SAA4 蛋白在涂阴肺结核患者血清中均高表达,预示着该蛋白可能作为涂阴肺结核患者诊断血清学候选标志物。因此,本研究运用 ROC 曲线进一步评价这两种蛋白对涂阴肺结核的辅助诊断价值。在评估 SHBG 与 SAA4 蛋白单独及联合诊断涂阴肺结核时,发现联合诊断效能明显高于单个蛋白指标的诊断效能,其中联合诊断的 ROC 曲线下面积可达 0.906 (95% CI: 0.857 ~ 0.955),且灵敏度为 84.1%,特异度可达 91.1%。近年来,新的检测技术  $\gamma$ -干扰素释放试验已经被引入到肺结核临床诊断中且表现出较高的诊断价值,我国主要使用结核感染 T-SPOT. TB 试剂盒,该试验主要通过测定由结核分枝杆菌特异性抗原刺激效应 T 细胞

产生的  $\gamma$ -干扰素来判断被检者有无结核病或是否存在结核感染。与近三年的涂(菌)阴肺结核的 T-SPOT. TB 检测方法比较,本研究的联合诊断的特异度不比 T-SPOT. TB 检测技术差,在灵敏度上 T-SPOT. TB 检测技术除两项研究比本研究的联合诊断灵敏度高外,其他均无统计学意义,且本研究的约登指数 0.752 与纳入的这 12 项研究的约登指数相比,具备较好的准确性,表明该联合诊断试验的真实性好,能较好地发现真正的涂阴肺结核患者,可见 SHBG 与 SAA4 两者联合诊断涂阴肺结核具有比较优势。因此,本研究发现的联合检测 SHBG、SAA4 蛋白为涂阴肺结核患者提供了良好的辅助诊断价值。同时还发现虽然本研究与周颖等<sup>[20]</sup>研究中应用的 SHBG 蛋白检测试剂盒均来自 R&D 公司,但两项研究中 SHBG 单一指标诊断涂阴肺结核的诊断效能存在差异,除了样本的差异外,可能还与两项研究购买的科研试剂盒由于批次不同而存在检测结果不稳定的因素有关,可见,检测试剂盒向临床应用推广需实行标准化生产管理,以达到临床指标稳定检测的效果。

目前对于两种蛋白引起肺结核患者体内差异表达的作用机制尚不清楚。结核病被称为消瘦性疾病,结核患者脂联素水平增高<sup>[21]</sup>,脂联素可以通过肝脂质含量的变化水平上调肝细胞核因子-4A,最终促进肺结核患者体内 SHBG 的表达增加<sup>[22]</sup>。SAA4 是一种组成型蛋白,属于 SAA 蛋白家族,可作为对损伤或炎症本身的反应产物,SAA4 蛋白被发现在结肠癌及卵巢癌中表达增加<sup>[23-24]</sup>,影响癌症的发生发展;同时 De 等<sup>[4]</sup>通过 SOMAscan 蛋白质组学平台对来自于 7 个结核病流行国家的血清标本进行了深入分析,筛选出了结核患者 722 种差异表达蛋白,其中 SAA 蛋白在结核患者中表达增加,且与非结核患者相比,该蛋白的中位数倍数变化最大,达 7.99 倍。在感染结核分枝杆菌期间,结核病患者响应炎症刺激引起机体血液高凝状态<sup>[25]</sup>,有研究<sup>[26-27]</sup>表明,SAA 的升高可能与这些患者慢性感染分枝杆菌引起机体凝血途径活化与抗凝血受损相关。相比于 De 的研究,本研究准确突出 SAA 蛋白家族里的 SAA4 蛋白在涂阴肺结核患者中的高表达和结核诊断价值。

鉴于本研究 SHBG 与 SAA4 蛋白联合诊断涂阴肺结核显示出较高的灵敏度及特异度,下一步本课题组将继续扩大样本量进行两种蛋白对涂阴肺结核联合诊断效能的多中心评价试验,为探讨提高涂

阴肺结核患者的诊断率以及辅助诊断提供经济、高效、实用的新方法。

## [参 考 文 献]

- [1] Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(5): 288 - 296.
- [2] Seid A, Metaferia Y. Factors associated with treatment delay among newly diagnosed tuberculosis patients in Dessie city and surroundings, Northern Central Ethiopia: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 931.
- [3] Banda H, Kang'Ombe C, Harries AD, et al. Mortality rates and recurrent rates of tuberculosis in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleural effusion who have completed treatment[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(10): 968 - 974.
- [4] De Groote MA, Sterling DG, Hraha T, et al. Discovery and validation of a six-marker serum protein signature for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(10): 3057 - 3071.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:120 - 122.
- [6] 李振生, 李德新, 冯光.  $\gamma$ 干扰素释放试验与结核菌 RNA 联合检测对痰菌阴性肺结核的诊断价值[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(7):869 - 870, 882.
- [7] 郝兴亮, 简景双, 崔丽华, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验、细胞因子 IL-6、IL-23 对菌阴肺结核的诊断价值[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(12):1878 - 1880.
- [8] 何莉, 赵希唯, 陈刚, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验在不同类型肺结核中的应用价值[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(20):2017 - 2021.
- [9] 任甜甜, 刘翔. 结核感染 T 细胞斑点试验检测对老年活动性肺结核的诊断价值[J]. *河北医学*, 2017, 23(4):623 - 626.
- [10] 严松盛. 结核感染 T 细胞斑点试验检测对老年活动性肺结核的诊断价值[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(28):19 - 21.
- [11] 杨映晖.  $\gamma$ -干扰素释放酶联免疫法在结核病诊断中的应用[J]. *中国临床实用医学*, 2017, 8(2):53 - 54.
- [12] 彭宁, 朱晔晶, 蔡莎莎, 等. 5 种检测方法对涂阴肺结核诊断价值的探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(7):798 - 800.
- [13] 周前选, 王婷, 王雷, 等. 三种方法联合检测对菌阴肺结核的诊断价值分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(4): 72 - 75.
- [14] 李爱英, 张红梅, 王淑梅, 等. T-SPOT. TB 技术在菌阴肺结核中的诊断价值[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(9):13 - 15.
- [15] 蔡向敬, 王桂英, 段月庭. Xpert MTB/RIF 联合 T 细胞斑点试验用于检测涂阴肺结核的价值研究[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5):956 - 958, 966.
- [16] 何梅芳, 刘健红, 陈春华, 等. 全血  $\gamma$ -干扰素释放试验与 ELISA 检测结核分枝杆菌抗体在痰菌阴性肺结核辅助诊断中

的比较应用[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(5):586-589.

- [17] 王甲甲, 唐义斌, 张玲英, 等.  $\gamma$ -干扰素释放实验在结核病诊断中的应用价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(2): 115-119, 137.
- [18] Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli[J]. Lancet, 1999, 353(9151): 444-449.
- [19] Singh A, Kumar Gupta A, Gopinath K, et al. Evaluation of 5 novel protein biomarkers for the rapid diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis: preliminary results[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44121.
- [20] 周颖, 李翠萍, 何晓, 等. 涂阴肺结核病人血清蛋白组学研究及 SHBG 蛋白验证[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(6):559-563.
- [21] Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation[J]. PloS One, 2012, 7(6): e38703.
- [22] Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, et al. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications[J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 2820-2830.
- [23] Gutfeld O, Prus D, Ackerman Z, et al. Expression of serum amyloid A, in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa: implication for a role in colonic tumorigenesis [J]. J Histochem Cytochem, 2006, 54(1): 63-73.
- [24] Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, et al. Potential

tumor biomarkers identified in ovarian cyst fluid by quantitative proteomic analysis, iTRAQ[J]. Clin Proteomics, 2013, 10(1): 4.

- [25] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation[J]. Crit Care Med, 2010, 38(Suppl 2): S26-S34.
- [26] Kager LM, Blok DC, Lede IO, et al. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state [J]. J Infection, 2015, 70(4): 324-334.
- [27] Jiang TT, Shi LY, Wei LL, et al. Serum amyloid A, protein Z, and C4b-binding protein  $\beta$  chain as new potential biomarkers for pulmonary tuberculosis[J]. PloS One, 2017, 12(3): e173304.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**黄琪琳,温莎,叶绍燕,等.血清 SHBG 与 SAA4 联合检测对涂阴肺结核辅助诊断的价值[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(12):1144-1149. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195193.

**Cite this article as:** HUANG Qi-lin, WEN Sha, YE Shao-yan, et al. Diagnostic value of combined detection of serum SHBG and SAA4 in smear-negative pulmonary tuberculosis[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(12): 1144-1149. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195193.