

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.026

文章编号: 1005-8982(2016)09-0118-06

降钙素原指导抗生素策略对脓毒症患者 抗菌药物使用的效果评价

季一娟, 巢益群

(江苏省常州市第四人民医院 急诊科, 江苏 常州 213000)

摘要:目的 评价降钙素原(PCT)指导抗生素策略在脓毒症患者中应用的有效性,为临床决策提供参考依据。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、Web of Science、CBMdisc、CNKI 和万方数据库,收集关于 PCT 指导抗生素治疗脓毒症患者有效性的临床随机对照试验(RCT),检索时间从建库至 2015 年 3 月。由 2 位研究者按纳入标准独立筛选文献、提取资料并评价质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 10 个 RCT,共 1 620 例患者。Meta 分析结果提示,与常规治疗组比较,PCT 指导组能够缩短抗生素使用时间和总住院时间[MD₁ = -1.41, (95%CI₁: -2.15, -0.68), P₁ = 0.000; MD₂ = -2.98, (95%CI₂: -4.92, -1.05), P₂ = 0.002],而在院内病死率、28 d 病死率和 ICU 住院时间方面比较,差异无统计学意义[RR₁ = 0.98, (95%CI₁: 0.72, 1.33), P₁ = 0.090; RR₂ = 1.03, (95%CI₂: 0.85, 1.24), P₂ = 0.770; MD₃ = -0.01, (95%CI₃: -0.27, 0.25), P₃ = 0.930]。**结论** PCT 指导抗生素策略能够缩短脓毒症患者的抗生素使用时间和总住院时间,而对院内病死率和 28 d 死亡率无明显影响。但尚需大样本、高质量的 RCT 验证。

关键词: 降钙素原;脓毒症;抗生素;系统评价

中图分类号: R459.7

文献标识码: B

Clinical effect of procalcitonin-guided therapy for antibiotic use in patients with sepsis

Yi-juan Ji, Yi-qun Chao

(Department of Emergency, the Fourth Hospital of Changzhou City,
Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of procalcitonin (PCT) algorithms for antibiotic treatment decisions in adult patients with sepsis, so as to provide a reference for clinical decision. **Methods** PubMed, EMbase, the Cochrane Library, Web of Science, CBMdisc, CNKI and Wanfang databases were systematically searched for randomized controlled trials (RCT) of PCT algorithms for antibiotic treatment in adult patients with sepsis. Study selection, data extraction and quality assessment were applied independently by two reviewers, and then RevMan 5.2 software was used for conducting meta-analysis. **Results** A total of 10 RCTs including 1,620 patients were included. The results of meta-analysis demonstrated that compared with the control group, the PCT-guided group significantly reduced the duration of antibiotic treatment and hospital stay [MD₁ = -1.41, 95% CI₁: (-2.15, -0.68), P₁ = 0.000; MD₂ = -2.98, 95% CI₂: (-4.92, -1.05), P₂ = 0.002]; while there were no statistical differences in hospital mortality, 28-day mortality or duration of hospital stay in ICU between the two groups [RR₁ = 0.98, 95% CI₁: (0.72, 1.33), P₁ = 0.090; RR₂ = 1.03, 95% CI₂: (0.85, 1.24), P₂ = 0.770; MD₃ = -0.01, 95% CI₃: (-0.27, 0.25), P₃ = 0.930]. **Conclusions** PCT-guided therapy may reduce the duration of antibiotic treatment and hospital stay without affecting hospital mortality or 28-day mortality. However, high-quality and large-scale randomized controlled trials are still needed to confirm our study.

Keywords: procalcitonin; sepsis; antibiotic; meta-analysis

收稿日期: 2015-04-20

脓毒症(Sepsis)是由细菌感染引起的一种全身性炎症反应综合征,进一步发展可引起严重脓毒症、脓毒性休克和多器官功能衰竭,是重症加强护理病房(intensive care unit,ICU)中患者死亡的首位原因。流行病学调查显示,每年欧洲和美国死于脓毒症的患者>35万人,用于治疗的费用高达250亿美元,而且每年患者数以1.5%速度递增^[1]。因此,脓毒症的早期诊断和治疗显得尤为关键。

降钙素原(Procalcitonin,PCT)是20世纪90年代发现的一种新型感染学标志物,在呼吸道感染和脓毒症的早期诊断中发挥重要作用^[2],血清PCT监测可以帮助确定患者是否需要抗菌药物治疗及制定疗程。近年来研究发现,PCT指导抗生素治疗策略能够缩短呼吸道感染患者的抗生素使用时间^[3],但在脓毒症患者中的应用效果并不明确^[4-13]。

本研究旨在全面检索国内外关于PCT指导抗生素治疗策略在脓毒症患者中的应用,进而评价其是否能缩短脓毒症患者的抗生素使用时间,为临床的推广应用提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science、CBMdisc、CNKI和万方数据库,检索时间为数据库建库至2015年3月20日。英文关键词包括:Procalcitonin、PCT及Sepsis。中文检索词包括:降钙素原和脓毒症。文献语种限制为英文和中文。手工检索相关综述和纳入文献的参考文献。

1.2 纳入标准

①纳入降钙素原指导抗生素治疗脓毒症的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);②患者年龄 ≥ 18 岁;③PCT组用降钙素原指导抗生素使用,对照组使用常规方法;④患者诊断为有细菌感染的脓毒症;⑤结局指标包括以下中的1个:抗生素使用天数、院内病死率、28d病死率、住院时间和ICU住院时间。

1.3 资料提取

由2位研究者按照纳入标准独立对检索到的文献进行筛选。2位研究者采用自制的资料提取表进行资料提取,内容包括第一作者、发表时间、国家、纳入研究的PCT组和对照组的患者数、PCT检测方法、PCR指导抗生素方案和对照组抗生素方案等。若结论不一致,由第3位研究者决定。

1.4 质量评价

按Cochrane系统评价手册5.2.0版^[14]推荐的偏倚风险评估工具,由2位评价者独立地对纳入的RCT进行方法学质量评价,内容包括:随机方法是否正确、是否实施分配方案隐藏、是否采用盲法、是否存在缺失数据所致偏倚、是否存在选择性报道所致偏倚以及是否存在其他类型的偏倚。遇到分歧,由第3位研究者参与讨论解决。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量(院内病死率和28d病死率)使用相对危险度(relative risk,RR)及95%可信区间(confidence interval,CI)表示。连续性变量(抗生素使用时间、住院时间以及ICU住院时间)采用均数差(mean difference,MD)及95%CI表示。纳入研究的异质性采用 I_2 表示,如果 $I_2 \leq 50\%$,代表无明显的异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;如果 $I_2 > 50\%$,表示各研究间有明显的异质性,使用随机效应模型进行Meta分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的基本情况

通过检索数据库,获得相关文献544篇。通过阅读题目和摘要,初步纳入17篇,再进一步阅读全文后,最终纳入10篇文献,均为RCT。7个研究在欧洲

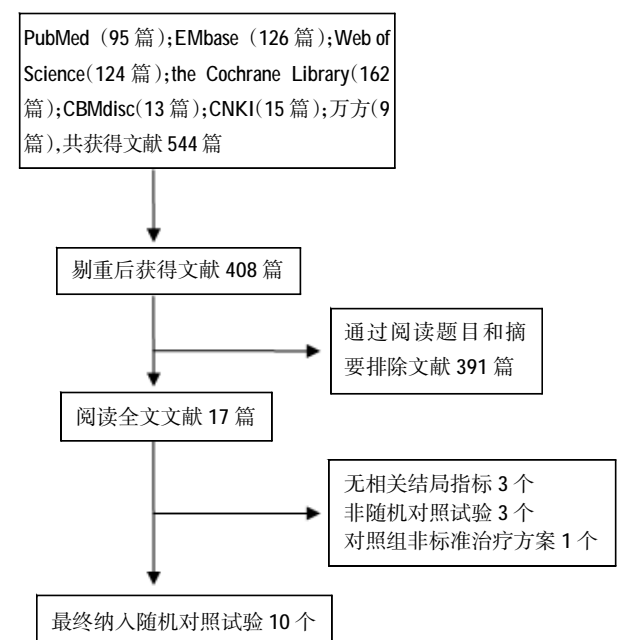


图1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的一般特征

第一作者	发表年份	国家	研究设计	PCT 组/对照组 / 例	PCT 检测方法	PCT 指导抗生素方案	对照组抗生素方案
ANNANE ^[4]	2013	法国	多中心 RCT	30/28	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<0.25 μg/L, 不鼓励使用抗生素; 0.25-0.50 μg/L, 建议使用抗生素; >0.5 μg/L, 强烈建议使用抗生素	根据患者症状体征判断
BOUADMA ^[5]	2010	法国	多中心 RCT	138/129	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<0.25 μg/L, 强烈不建议使用抗生素; 0.25-0.50 μg/L, 不建议使用抗生素; 0.5-1.0 μg/L, 建议使用抗生素; >1 μg/L, 强烈建议使用抗生素	根据国际指南
DELIBERATO ^[6]	2013	巴西	单中心 RCT	42/39	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<0.5 ng/ml 或者下降超过 90%, 不建议使用抗生素	根据国际指南
HOCHREITER ^[7]	2009	德国	单中心 RCT	57/53	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<1 ng/ml, 不建议使用抗生素; >1 ng/ml 合并下降超过 25%-35%, 不建议使用抗生素	根据国际指南
JENSEN ^[8]	2011	丹麦	多中心 RCT	247/212	Brahms PCT Kryptor 检测	单次 PCT>1 ng/ml 或者 PCT>1ng/ml 合并下降不超过 10%, 不建议使用抗生素	根据国际指南
NOBRE ^[9]	2008	瑞士	单中心 RCT	31/37	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<0.1 ng/ml 或者下降超过 90%时, 不建议使用抗生素	根据以往经验
SCHROEDER ^[10]	2009	德国	单中心 RCT	14/13	Brahms PCT Kryptor 检测	临床体征和脓毒症症状改善, 或者 PCT<1ng/ml, 或者 PCT 下降 25%-30%, 停用抗生素	根据临床症状和以往经验
SHEHABI ^[11]	2014	澳大利亚	多中心 RCT	196/198	Brahms PCT LIA	PCT<0.1 ng/ml, 或者 PCT 下降 90%, 停用抗生素	根据国内指南
SVOBODA ^[12]	2007	捷克	单中心 RCT	38/34	Brahms PCT-Q	PCT>2 ng/ml, 建议使用; <2 ng/ml, 使用超声或者 CT 证实局部感染时使用	根据国际指南
刘宝华 ^[13]	2013	中国	单中心 RCT	42/40	Brahms PCT Kryptor 检测	PCT<0.25 μg/L 或者 PCT 下降 90%, 停用抗生素	按照脓毒症抗菌药物原则

进行,其余 3 个研究分别在澳大利亚、巴西和中国进行。见图 1 和表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 10 个研究均为 RCT。其中 5 个采用计算机随机的方法,1 个使用随机数字表,其他未描述具体随机方法。5 个研究使用分配隐藏,5 个使用盲法,3 个在实验过程中有失访。见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 抗生素使用时间

7 个研究提供抗生素使用时间的数据。其中 PCT 组 420 例,对照组 411 例。各研究间存在异质性 ($I_2=95%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果提示,PCT 组能够缩短抗生素使用时间,差异有统计学意义[MD=-1.41, (95%CI:

-2.15, -0.68), $P=0.000$]。见图 2。

2.3.2 院内病死率

6 个研究报告院内病死率,包括 PCT 组 379 例和对照组 373 例。各研究间不存在异质性 ($I_2=0%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示,与对照组比较,PCT 组不能降低院内病死率,差异无统计学意义[RR=0.98, (95%CI:0.72, 1.33), $P=0.090$]。见图 3。

2.3.3 28 d 病死率

5 个研究提供 28 d 病死率的数据,共包括 959 例患者(PCT 组 504 例,对照组 455 例)。各研究间不存在异质性 ($I_2=0%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示,与对照组比较,PCT 组不能降低 28 d 病死率,差异无统计学意义[RR=1.03, (95%CI:0.85, 1.24), $P=0.770$]。见图 4。

表 2 纳入研究的质量评价

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访 / 退出	选择性报告	其他偏倚
ANNANE ^[4]	2013	计算机随机	是	是	是	不清楚	不清楚
BOUADMA ^[5]	2010	计算机随机	是	是	无	不清楚	不清楚
DELIBERATO ^[6]	2013	不清楚	是	是	是	不清楚	不清楚
HOCHREITER ^[7]	2009	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚
JENSEN ^[8]	2011	计算机随机	不清楚	是	是	不清楚	不清楚
NOBRE ^[9]	2008	计算机随机	是	不清楚	无	不清楚	不清楚
SCHROEDER ^[10]	2009	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚
SHEHABI ^[11]	2014	不清楚	不清楚	是	无	不清楚	不清楚
SVOBODA ^[12]	2007	计算机随机	是	不清楚	无	不清楚	不清楚
刘宝华 ^[13]	2013	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚

2.3.4 总住院时间 6个研究报告住院时间,其中PCT组 656例,对照组 659例。各研究间不存在异质性($I^2=50\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果提示,PCT组能够缩短住院时间,差异有统计学

意义[MD=-2.98,(95%CI:-4.92,-1.05), $P=0.002$]。见图5。

2.3.5 ICU住院时间 8个研究提供ICU住院时间数据,其中PCT组 723例,对照组 719例。各研究间

Study or Subgroup	PCT组			对照组			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Anane D 2013	7	1.7	37	7	1.3	38	10.8%	0.00 [-0.73, 0.73]
Jelenc J FO 2013	10	3	42	11	3.8	38	2.4%	1.01 [-0.25, 2.26]
Loewler H 2009	58	7	57	78	10.5	50	18.0%	-2.00 [-3.46, -0.54]
Yoon H 2008	8	1.5	38	8	1.5	40	2.8%	3.00 [-0.52, 6.52]
Chhabra R 2008	3.6	1.1	11	3.0	1.7	10	17.0%	-1.70 [-3.26, -0.14]
Chhabra R 2014	3	1.5	100	4	1.8	100	18.8%	2.00 [-0.44, 4.44]
刘彦华 2010	0	0.0	15	0.0	0.0	10	30.4%	-1.20 [-1.60, -0.80]
Total (95% CI)			470			411	100.0%	-1.41 [-2.15, -0.68]
Heterogeneity: $\tau^2=0.58$; $I^2=50\%$; $I^2=50\%$; $P=0.0001$; $I^2=95\%$								
Test for overall effect: $Z=3.70$; $P=0.0002$								

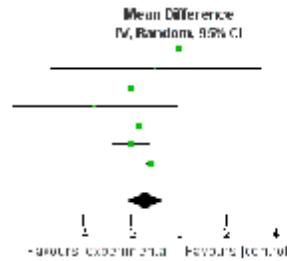


图 2 两组抗生素使用时间比较

Study or Subgroup	PCT组		对照组		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Alvarado L 2013	7	41	11	31	10.4%	0.48 [0.18, 1.26]
Deliberato FO 2013	3	43	4	39	6.2%	0.10 [0.02, 2.38]
Hochreiter M 2009	5	57	14	50	21.0%	1.00 [0.51, 1.96]
Huhns M 2008	6	36	0	40	13.3%	1.05 [0.48, 2.31]
Sidani M 2011	3	14	4	14	4.7%	0.15 [0.02, 1.81]
Shahab M 2014	30	190	29	189	38.3%	1.17 [0.72, 1.90]
Total (95% CI)		379		305	100.0%	0.98 [0.72, 1.33]
Total events: 36 29						
Heterogeneity: $\tau^2=0.17$; $I^2=44\%$; $I^2=44\%$						
Test for overall effect: $Z=0.02$; $P=0.98$						

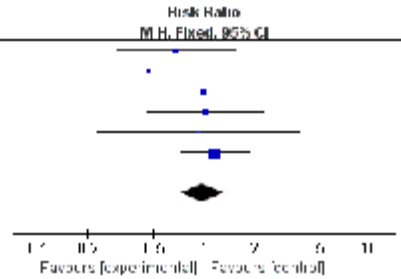


图 3 两组院内病死率比较

Study or Subgroup	PCT组		对照组		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Colacina L 2010	40	100	19	126	27.1%	1.15 [0.31, 4.13]
Hammer J 2011	5	147	16	119	36.0%	1.12 [0.41, 3.13]
Hoare M 2000	0	39	0	40	6.0%	1.00 [0.42, 2.43]
Seubert F 2007	10	38	13	34	6.2%	0.60 [0.26, 1.33]
刘彦华 2013	5	42	6	41	8.4%	1.17 [0.38, 3.43]
Total (95% CI)		504		466	100.0%	1.03 [0.85, 1.24]
Total events: 60 68						
Heterogeneity: $\tau^2=1.77$; $I^2=47\%$; $I^2=47\%$; $P=0.00$						
Test for overall effect: $Z=1.25$; $P=0.21$						

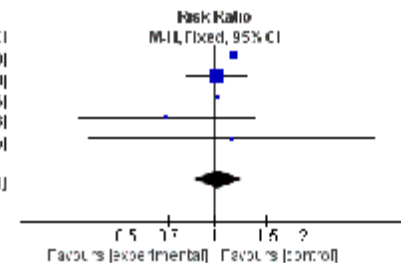


图 4 两组 28 d 病死率比较

Study or Subgroup	PCT组			对照组			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Anane D 2013	22	1.7	37	23	1.3	38	2.4%	-0.00 [-0.47, 0.47]
Edouardo L 2010	26.7	3.8	30	28.4	3.8	31	2.4%	0.21 [-0.28, 0.69]
Deliberato FO 2013	11	1.5	42	11	1.5	38	7.2%	0.00 [-0.44, 0.44]
Yoon H 2008	11	2.8	38	12.8	3.8	40	6.2%	0.00 [-0.44, 0.44]
Chhabra R 2014	16	5	100	17	5.5	100	20.4%	-2.00 [-3.04, -0.96]
刘彦华 2010	0	0.0	15	0	0.0	10	30.4%	0.00 [-0.94, 0.94]
Total (95% CI)			656			659	100.0%	-2.98 [-4.92, -1.05]
Heterogeneity: $\tau^2=2.25$; $I^2=93\%$; $I^2=93\%$; $P=0.00$								
Test for overall effect: $Z=3.43$; $P=0.0008$								

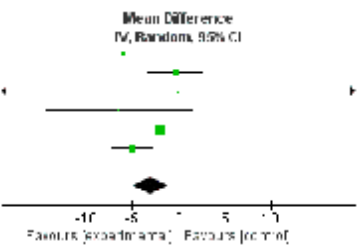


图 5 两组总住院时间比较

Study or Subgroup	PCT组			对照组			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Anane D 2013	22	3.5	37	23	2.6	26	0.2%	-1.00 [-5.54, 3.54]
Edouardo L 2010	15.9	3.1	307	14.4	14.1	314	1.2%	1.20 [-0.38, 2.78]
Deliberato FO 2013	3.6	1.4	42	3	1.8	38	0.3%	0.60 [-0.24, 1.44]
Hochreiter M 2009	15.6	2.5	57	17.7	10.1	50	0.4%	-2.20 [-3.43, -0.97]
Yoon H 2008	4	5	39	7	2.6	40	0.1%	-3.00 [-3.15, -2.85]
Edouardo L 2010	16.4	3.3	14	18.7	6.6	15	0.2%	-0.30 [-5.31, 4.71]
Edouardo L 2014	6	1.3	135	5	1	136	67.8%	0.00 [-0.26, 0.26]
Edouardo L 2007	16.7	3.9	33	13.4	6.9	34	0.5%	-5.50 [-7.01, -4.01]
Total (95% CI)			723			719	100.0%	-0.01 [-0.27, 0.25]
Heterogeneity: $\tau^2=0.45$; $I^2=71\%$; $I^2=71\%$; $P=0.00$								
Test for overall effect: $Z=0.03$; $P=0.98$								

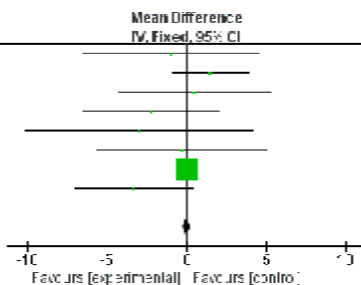


图 6 两组 ICU 住院时间比较

不存在异质性($I_2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示,相比于对照组,PCT 组不能缩短 ICI 住院时间,差异无统计学意义[MD=-0.01,(95%CI: -0.27,0.25), $P=0.930$]。见图 6。

3 讨论

院内感染脓毒症致病菌耐药程度高,病死率达 20%~50%,成为 ICU 病房内的主要死亡原因^[15]。PCT 是 1993 年法国儿科学专家 ASSICOT 等^[16]在脓毒症患者血清中发现的一个感染学生物标志物。ASSICOT 等^[16]发现,机体发生严重感染时,PCT 水平会升高,而在健康人中几乎检测不出,这首次证明 PCT 水平与脓毒症危重程度的相关性^[16]。因此,监测 PCT 水平可提示细菌感染的发生,为临床应用抗生素提供依据,从而减少医疗资源的浪费和细菌耐药的发生。

最新的 Cochrane 系统评价急性呼吸道感染患者使用 PCT 指导治疗。结果显示,与常规治疗组相比,PCT 指导抗生素治疗策略可减少患者抗生素的使用时间,病死率无差异^[17]。PRKNO 等^[18]对 PCT 指导抗生素策略在脓毒症患者中的效果进行系统评价,纳入 7 项 RCT(共 1 075 例患者)。结果显示,与常规治疗组比较,PCT 组能减少抗生素使用时间,而在病死率和住院时间方面差异无统计学意义。但是 PRKNO 等^[18]研究纳入的 7 项 RCT 均在欧洲进行,对其他地区的临床应用有一定的限制。

本研究纳入 10 个 RCT,实施地点分布在欧洲、澳大利亚、巴西以及中国,包括 1 620 例脓毒症患者。其中有 4 个研究为多中心的随机对照试验,但大多数都存在方法学方面的局限:①10 个研究均是 RCT,但有 4 项研究没有提及具体的随机方法;②5 个 RCT 的分配隐藏不清楚,提示纳入研究存在选择性偏倚的可能;③5 个研究没有实施盲法,这可能增加实施偏倚和测量偏倚的可能性。但 10 个纳入 RCT 随机分组后,退出及失访率均低于 5%,发生不完整资料偏倚的可能性低。

Meta 分析结果提示,PCT 组能够缩短抗生素使用时间及总住院时间,而在院内病死率、28 d 病死率及 ICU 住院时间方面比较,差异无统计学意义。通过本研究进一步证实 PRKNO 等^[18]的研究结果,为 PCT 指导抗生素策略在脓毒症患者中的应用提供理论指导。

本研究的局限性主要包括:①虽然纳入 10 个 RCT,但是本 Meta 分析仅检索现有的中英文数据库,

缺乏灰色文献,如未发表的资料,可能会增加发表偏倚的风险;②纳入文献的质量不高,未来的研究应该描述具体的随机方法,采用分配隐藏和使用正确的盲法。

参 考 文 献:

- [1] MARTIN GS, MANNINO DM, EATON S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [2] WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST F M, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435.
- [3] SCHUETZ P, CHIAPPA V, BRIEL M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(15): 1322-1331.
- [4] ANNANE D, MAXIME V, FALLER JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2013, 3: e002186. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002186.
- [5] BOUADMA L, LUYT C E, TUBACH F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375: 463-474.
- [6] DELIBERATO R O, MARRA A R, SANCHES P R, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(3): 266-271.
- [7] HOCHREITER M, KOEHLER T, SCHWEIGER A M, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial[J]. *Crit Care*, 2009, 13: 83.
- [8] JENSEN J U, HEIN L, LUNGGREN B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39: 2048-2058.
- [9] NOBRE V, HARBARTH S, GRAF L D, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 498-505.
- [10] SCHROEDER S, HOCHREITER M, KOEHLER T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394: 221-226.
- [11] SHEHABI Y, STERBA M, GARRETT P M, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial[J]. *Am J Respir*

- Crit Care Med, 2014, 190(10): 1102-1110.
- [12] SVOBODA P, KANTOROVA I, SCHEER P, et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54: 359-363.
- [13] 刘宝华, 李海峰, 雷宇, 等. 动态监测降钙素原对 ICU 脓毒症患者抗菌药物使用的临床意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(11): 690-693.
- [14] JIANG J, TENG Y J, FAN Z Z, et al. The efficacy of periarticular multimodal drug injection for postoperative pain management in total knee or hip arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(10): 1882-1887.
- [15] ZENI F, FREEMAN B D, NATANSON C, et al. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(7): 1095-1100.
- [16] ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 515-518.
- [17] SCHUETZ P, MÜLLER B, CHRIST-CRAIN M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.
- [18] PRKNO A, WACKER C, BRUNKHORST F M, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(6): 291.

(申海菊 编辑)