

血清降钙素原在慢性肝脏疾病中的研究进展

詹 柱, 张琼方, 曾维琼

(重庆医科大学附属第二医院感染病科, 重庆 400010)

【摘要】降钙素原(procalcitonin, PCT)是严重的细菌感染和脓毒症的诊断标志物, 目前已被广泛应用于临床。在慢性肝脏疾病患者中, PCT 的生物合成是否受到肝脏疾病的影响还不明确, 有部分研究肯定了 PCT 对肝硬化并发感染及自发性腹膜炎的诊断价值, 但也有部分研究持否定态度。在一些特殊情况下, 比如自身免疫性肝炎、肝移植术后、原发性肝癌广泛转移等情况下, PCT 可能异常升高。通过连续动态监测及结合其他指标综合评价, PCT 对治疗效果和预后评估有一定价值, 对抗生素使用的指导价值仍不明确。

【关键词】降钙素原; 肝脏疾病

【中图分类号】R446.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-09-17

Research progress of the serum procalcitonin in patients with chronic hepatic disease

Zhan Zhu, Zhang Qiongfang, Zeng Weiqiong

(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Procalcitonin(PCT) is a diagnostic biomarker of severe bacterial infection and sepsis and it has been widely used in clinical diagnosis. Whether PCT biosynthesis is affected by the liver disease is uncertain. Some researches revealed that serum PCT was eligible for diagnosing infection accompanied with liver cirrhosis, but some researches disagreed. The level of serum PCT might unusually increase in patients with autoimmune hepatitis or after liver transplantation or with extensive metastatic deposits in liver. Monitoring serum PCT consecutively and dynamically, as well as comprehensive assessment in combination with other makers are valuable in judging the treatment effect and estimating the prognosis, however, its role in guiding the rational use of antibiotics is still uncertain.

【Key words】procalcitonin; hepatic diseases

降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体, 是由 116 个氨基酸组成的多肽分子。在生理状态下, PCT 由甲状腺 C 细胞产生, 健康人血液中一般不超过 0.1 ng/ml, 在细菌、真菌或寄生虫感染时显著升高, 尤其是在革兰阴性菌感染时, 而在病毒或局灶感染时 PCT 水平正常或轻度升高。经过近二十年的研究和实践, PCT 已经被广泛的推荐用于各种状态下感染的诊断与鉴别诊断、严重程度评估、预后评估以及指导抗生素使用^[1-2]。但在慢性肝脏疾病状态下, PCT 是否同样具有上

述临床应用价值, 目前已经有了相关的研究, 现综述如下。

1 PCT 在慢性肝脏疾病状态下的生物合成

生理状态下, PCT 主要由甲状腺 C 细胞产生, 但在细菌感染时人体内许多器官和组织均能产生, 如肝脏、肺、肾脏、肾上腺^[3], 外周血中的单核细胞(巨噬细胞)和粒细胞也被证实能够产生 PCT^[4]。枯否细胞作为肝脏中典型的巨噬细胞, 已被证实其为产生炎症细胞因子白细胞介素-6 的主要细胞^[5], 但其是否同样能产生 PCT 目前还不明确^[6]。

肝脏疾病患者, 尤其是肝硬化患者, 其肝脏受到了不同程度的损伤且存在与之相关的免疫缺陷, 这与患者网织内皮系统严重受损, 补体系统缺陷, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞缺陷, 免疫球蛋白和巨噬细胞吞噬功能缺陷等因素有关^[7]。而肝脏疾病患者容易发生白细胞减少, 发生率从 11% 到 44% 不等^[8],

作者简介:詹 柱, Email: 350131631@qq.com,

研究方向: 降钙素原。

通信作者:曾维琼, Email: zwq641213@sina.com。

基金项目:国家“十二·五”重大科技专项资助项目(编号: 2012ZX10002007001)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150112.1649.004.html>
(2015-01-12)

慢性肝脏疾病患者中 PCT 水平是否会因此而减少,目前尚无统一意见。Elefsiniotis 等^[9]通过分析 106 例慢性肝脏疾病患者,发现肝硬化未并发感染患者的血清 PCT 均在正常值范围内(<0.5 ng/ml),但在慢性肝病基础上发生的急性肝炎(急性酒精性肝炎和病毒性肝炎)患者血清 PCT 大于 0.5 ng/ml。Spahr 等^[10]研究显示肝硬化并发自发性腹膜炎患者 PCT 水平明显低于脓毒症患者可能达到的 $10\sim 1\,000$ ng/ml,其分析原因可能为:①肝硬化患者缺乏严重脓毒症和脓毒性休克表现;②研究对象处于感染的早期阶段;③肝硬化患者生成 PCT 的能力下降。而 Connert 等^[11]在分析 PCT 在肝硬化患者中的水平时提到,血清内毒素被认为是诱导 PCT 产生的主要物质,血清内毒素在肝硬化患者中,即使是无感染状态下,在门静脉和体循环中都能发现高浓度的内毒素,认为肝硬化并发感染时 PCT 水平应当高于无肝硬化患者,其最终研究结果也似乎证实他的猜想,根据受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),把诊断肝硬化并发感染及自发性腹膜炎的诊断临界值分别设定为 0.58 ng/ml 及 0.615 ng/ml,大于平常设定的 0.5 ng/ml。Bota 等^[12]则直接比较了并发感染时肝硬化患者与无肝硬化患者间的 PCT 水平,结果显示前者较后者偏低[入院(11.2 ± 4.6) mg/dl vs. (13.0 ± 5.8) mg/dl,最大(13.9 ± 6.4) mg/dl vs. (18.8 ± 7.3) mg/dl],但无统计学差异。由此可见,因涉及到慢性肝病类型复杂及病情严重的不同,慢性肝脏疾病患者的 PCT 水平较无慢性肝病患者是高或是低,尚不能统一而论,目前对于该问题的基础及临床研究较少,期待进一步的随机对照试验来阐明。

2 PCT 对慢性肝脏疾病并发感染的诊断价值

肝硬化患者因为细菌移位和免疫功能低下容易并发感染^[13],住院病人发生细菌感染的比例为 $32\%\sim 34\%$ ^[14],肝硬化是发生脓毒症的独立危险因素^[15]。失代偿肝硬化患者细菌感染使病死率增加了 3.75 倍,1 个月和 1 年的病死率分别达 30% 和 63% ^[15-16]。因此早期诊断感染并及时使用抗生素治疗显得尤为重要,是肝硬化患者管理的关键。但由于硬化患者常常缺乏全身炎症反应征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),且部分无感染患者却能表现出 SIRS,这给肝硬化并发感染的诊断带来困难,最近,欧洲肝脏病学会在肝硬化细菌感染声明^[17]中把血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和 PCT 列为肝硬化患者早期感染的潜在诊断标志物,但并未明确推荐。目前有少部分研究支持 PCT 对肝硬化的诊断价值:Connert 等^[11]发现失代偿期肝硬化感染组与无感染组血清 PCT 水平有明显差异 [$2.8(0.4\sim 20.4)$ ng/ml vs. $0.6(0.1\sim 5.9)$ ng/ml],当以 $PCT \geq 0.58$ ng/ml 为诊断阈值时,血清 PCT 诊断失代偿期肝硬化并发感染的敏感性为 92% ,特异性为 78% 。Li 等^[18]进行一项随机双盲试验,比较了 98 名肝硬化并发脓症患者及非脓毒症患者的 PCT 值,并指出当 $PCT \geq 0.49$ ng/ml 时,对脓毒症的预测敏感性和特异性分别为 81.5%

和 87.3% 。Lin 等^[19]纳入了 9 篇合格文献,总计病例数量达 1 144 例,在最近的 1 篇 Meta 分析中指出,PCT 诊断肝硬化并发感染的 ROC 曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROCs)达 $0.92(95\%CI=0.89\sim 0.94)$,敏感性达 79% ,特异性达 89% ,并同时指出 PCT 与 CRP 对肝硬化全身感染的诊断敏感性等同。

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是晚期肝病腹水患者常见的严重并发症,门诊的肝硬化患者合并 SBP 发生率约 3.5% ,而住院的肝硬化患者发生率约 $10\%\sim 30\%$ ^[20],因其临床表现变化多样不典型、腹水培养阳性率低,给诊断带来了一定困难。Viallon 等^[21]首次研究探讨了 PCT 在肝硬化并发 SBP 的诊断价值,结果显示当以 $PCT \geq 0.75$ ng/ml 为阈值时,PCT 诊断 SBP 的敏感性达 95% ,特异性达 98% ,且优于其他感染诊断标志物,如 CRP、干扰素- α 、白细胞介素-6。Yuan 等^[22]发现在慢性乙型重型肝炎患者中,SBP 组 PCT 明显高于无 SBP 组,当以 $PCT \geq 0.48$ ng/ml 为阈值时,PCT 诊断 SBP 的敏感性达 95% ,特异性达 79% ,AUROCs 达 $0.89(95\%CI=0.81\sim 0.96)$ 。其他多项相关研究^[11,22-23]亦肯定了 PCT 在 SBP 的诊断价值,Su 等^[24]纳入 3 篇合格文献后,在 1 篇 Meta 分析中指出,PCT 对诊断 SBP AUROCs 达 0.95 ,敏感度和特异度分别为 86% 和 80% ,阳性似然比和阴性似然比分别为 7.33 和 0.14 ,同时文章还得出结论腹水中的 PCT 的诊断价值并不优于血清中的 PCT 值,因此开展腹水 PCT 检测意义不大。然而,亦有学者持否定态度。Spahr 等^[10]的研究结果显示 SBP 组血清 PCT 水平仅稍高于单纯腹水组(sterile ascites, SA) [(0.76 ± 0.6) ng/ml vs. (0.2 ± 0.1) ng/ml, $P < 0.05$],腹水 PCT 在 2 组间无明显差异,因此 Spahr 等^[10]认为 PCT 在肝硬化并发 SBP 的诊断价值不大;最近 Lesinska 等^[25]通过研究发现血清和腹水 PCT 在 SBP 与 SA 2 组间均无明显差异,血清 PCT 诊断 SBP 的 AUROCs 仅有 $0.58(95\%CI=0.34\sim 0.81)$,诊断 SBP 的敏感性只有 30% 。虽然 Su 等^[24]的 Meta 分析提示 PCT 对诊断 SBP 有较高的敏感性及特异性,但其纳入文献只有 3 篇,病例数量总计只有 181 例,SBP 组只有 50 例,加之最近 Lesinska 等^[25]得出完全不同的结论,因此,PCT 对 SBP 的诊断价值仍需考量,需进一步大样本的前瞻性随机对照试验来加以验证。

应注意的是,在慢性肝脏疾病患者中,一些特殊情况需引起重视。Korcowski 的研究^[26]表明,自身免疫性肝炎及原发性硬化性胆管炎患者在无感染时 PCT 水平可明显升高,但因其样本量偏少(4 例),其研究结果是否可信还值得商榷。Tamaki 等^[27]检测 99 例系统性自身免疫病患者的 PCT 水平,证实 PCT 不受自身免疫病活动影响,仅在全身感染时显著升高,可用来鉴别自身免疫病活动与细菌感染。因此在自身免疫性肝病上,PCT 的应用还需进一步的研究。国外 Jensen 等^[28],国内盛勤松等^[29]发现行肝移植术后的患者几乎总会发生 PCT 的升高,但一般仅在移植后 $1\sim 3$ d,并且呈逐渐下降趋势,通常 $7\sim 10$ d 下降至正常范围,若持续升高,则考虑存

在细菌或真菌感染。由于术后合并感染和脓毒症会导致病死率的增高,所以建议术后第 1 天就开始监测 PCT 水平。Matzaraki 等^[30]发现在肝细胞癌广泛转移的患者中血清 PCT 明显升高(相比较于健康对照组与无转移组),但与仅有肝内转移患者相比,血清 PCT 水平差异无统计学意义。

3 病情及预后评估

血清 PCT 在全身炎症反应、脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者的质量浓度依次增高,并且具有统计学差异,与病情的严重程度成正相关^[31]。在肝脏疾病方面,李春红等^[32]研究了 89 名中重度、重型肝炎患者,发现重型肝炎患者的 PCT 阳性率(以 PCT>0.5 ng/ml)明显高于中重度肝炎患者,PCT 的绝对值与总胆红素呈正相关,而与凝血酶原活动度呈负相关,但这项研究仅能说明肝脏本身疾病越重越容易并发感染,但不能阐明 PCT 水平与感染严重程度是否相关。

PCT 水平的变化可反应全身炎症的活动度,当炎症刺激加强,PCT 将继续升高;当炎症刺激减弱或不再存在,PCT 在几天内恢复到正常参考范围内,因此 PCT 是能够反应抗感染治疗效果以及预后评估的,这在脓毒症方面的多项研究中均得到了证实^[33-34]。而在慢性肝脏疾病方面,亦有相关研究。Al-Dorzi 等^[35]研究了肝硬化并发脓毒性休克患者的血清 PCT 水平,并与 28 d 内的死亡率进行了相关性分析,结果发现 PCT 并无预后价值。但文章所研究的 PCT 水平为初始诊断为脓毒性休克时的孤立值,未进行治疗后的 PCT 水平动态监测。国内刘志娟等^[36]比较了 55 例肝硬化自发性腹膜炎患者在入院第 1、2、3、5 天和第 7 天血清 PCT 水平,病情缓解组患者血清 PCT 水平在第 1 天开始升高,于第 3 天达到高峰,之后持续下降,而 7 例死亡患者血清 PCT 水平持续上升,提示血清 PCT 测定对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎判断治疗效果及预后具有重要价值。周青等^[37]研究了血清 PCT 水平联合终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分对慢性重型肝炎的预后评价,当 MELD 评分 ≥ 30.09 分时预测患者死亡正确率最高(82.26%),而单独使用 PCT 预测患者死亡正确率仅有 75.00%。但联合 MELD 评分及 PCT 评价患者预后的特异性高达 100.00%,阳性预测值高达 100.00%,即当 MELD 评分 ≥ 30.09 分同时 PCT ≥ 78.27 ng/ml 时,患者死亡可能性极大,预后极差。上述文献说明 PCT 在慢性肝脏疾病并发感染患者的预后方面有一定的价值,但须结合其他如 MELD、child-pugh 评分等临床公认的评分体系,动态监测血清 PCT 水平更佳,若持续升高,则预后不良。

4 指导抗生素治疗

目前,国内外已经有多项研究显示出 PCT 在应用抗生素方面的指导价值,尤其是在指导抗生素使用的疗程上(即在

PCT 下降到某个特定值或者与初始 PCT 相比较下降到何种程度,则停用抗生素)^[38]。Christ-Crain 等^[39]研究显示,PCT 在老年慢性阻塞性肺疾病急性发作时升高,可以指导抗生素使用,能够减少抗生素处方次数和抗生素使用时间;Nobre 等^[40]研究在重症监护室中,脓毒症和感染性休克患者依照 PCT 浓度监测应用抗生素可以减少抗生素使用时间和用量,对患者的预后无不良影响。但 PCT 是否对肝脏疾病并发感染使用抗生素也具有同样的指导价值,目前还未见相关报道,期待在评估其安全性后,能有这方面的研究,以助临床医生更合理的使用抗生素。

5 小 结

综上所述,目前关于 PCT 在慢性肝脏疾病方面的研究相对较少,PCT 在慢性肝脏疾病患者中的生物合成、诊断价值、病情及预后评估价值、指导抗生素使用等方面均无明确定论,临床医生在运用 PCT 时,需结合实际情况及其他指标来共同制定临床决策。随着实验性研究的不断深入和大量临床资料的积累,PCT 在慢性肝脏疾病中的应用将得到更全面的认识,更好的服务于临床实践。

参 考 文 献

- [1] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.
- [2] Lee H.Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases[J].Korean J Internal Med,2013,28(3):285-291.
- [3] Morgenthaler NG,Struck J,Chancerelle Y,et al.Production of procalcitonin(PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection[J].Horm Metab Res,2003,35(5):290-295.
- [4] Balog A,Ocsosvski I,Mandi Y.Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes[J].Immunol Lett,2002,84(3):199-203.
- [5] Kutteh WH,Rainey WE,Carr BR.Regulation of interleukin-6 production in human fetal Kupffer cells[J].Scand J Immunol,1991,33(5):607-613.
- [6] Kretzschmar M,Kruger A,Schirmer W.Procalcitonin following elective partial liver resection—origin from the liver?[J].Acta Anaesthesiol Scand,2001,45(9):1162-1167.
- [7] Ghassemi S,Garcia-Tsao G.Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis[J].Best Pract Res Clin Gastroenterol,2007,21(1):77-93.
- [8] Pursnani KG,Sillin LF,Kaplan DS.Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on secondary hypersplenism[J].Am J Surg,1997,173(3):169-173.
- [9] Elefsiniotis IS,Skounakis M,Vezali E,et al.Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2006,18(5):525-530.

- [10] Spahr L, Morard I, Hadengue A, et al. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2001, 48(38): 502–505.
- [11] Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis[J]. *Z Gastroenterol*, 2003, 41(2): 165–170.
- [12] Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver[J]. *J Lab Clin Med*, 2005, 146(6): 347–351.
- [13] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2005, 41(3): 422–433.
- [14] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multi-organ failure in cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1): 26–42.
- [15] Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey[J]. *Chest*, 2003, 124(3): 1016–1020.
- [16] Arvaniti V, D'amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1246–1256, e5.
- [17] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1310–1324.
- [18] Li CH, Yang RB, Pang JH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18(2): 121–126.
- [19] Lin KH, Wang FL, Wu MS, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 80(1): 72–78.
- [20] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. *Gut*, 2012, 61(2): 297–310.
- [21] Viallon A, Zeni F, Pouzet V, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(8): 1082–1088.
- [22] Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(6): 449–454.
- [23] Cekin Y, Cekin AH, Duman A, et al. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(10): 1367–1374.
- [24] Su DH, Zhuo C, Liao K, et al. Value of serum procalcitonin levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60(124): 641–646.
- [25] Lesinska M, Hartleb M, Gutkowski K, et al. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1beta) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Adv Med Sci*, 2014, 59(1): 52–56.
- [26] Korczowski B. Serum procalcitonin concentration in children with liver disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(3): 268–269.
- [27] Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(1): 114–119.
- [28] Jensen JU, Lundgren JD. Procalcitonin in liver transplant patients—yet another stone turned[J]. *Critical Care*, 2008, 12(1): 108.
- [29] 盛勤松, 郎 韧, 贺 强, 等. 肝移植术后血清降钙素原监测的临床意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2009, 15(6): 438–440.
- [30] Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis[J]. *Clinical biochemistry*, 2007, 40(5–6): 336–342.
- [31] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(3): 396–402.
- [32] 李春红, 廖 炯, 周 旋, 等. 慢性重型肝炎血浆降钙素原的检测及临床意义[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(9): 1276–1277.
- [33] O'grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1330–1349.
- [34] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(10): 2596–2602.
- [35] Al-Dorzi HM, Rishu AH, Tamim HM, et al. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with septic shock: relationship with adrenal insufficiency and clinical outcomes[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(7): 1105–1114.
- [36] 刘志娟, 蔡皓东, 张艳华. 血清降钙素原在肝硬化并发自发性腹膜炎患者诊治中的变化[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2012, 6(3): 238–241.
- [37] 周 青, 谭德明, 易钊泉, 等. 血清降钙素原、内毒素和常用炎症指标结合 MELD 评分对慢性重型肝炎预后价值的评价[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(4): 388–394.
- [38] Assink-De Jong E, De Lange DW, Van Oers JA, et al. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients—calculated sample size: 1816 patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2013(13): 178.
- [39] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(1): 84–93.
- [40] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, 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(5): 498–505.

(责任编辑: 关蕴良)