

·标准与规范·

降钙素原指导抗菌药物临床合理应用
专家共识

中国医药教育协会感染疾病专业委员会

通信作者:胡必杰,复旦大学附属中山医院感染病科,上海 200032,Email:hu.bijie@zs-hospital.

sh.cn;俞云松,浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科 浙江省微生物技术与生物信息

研究重点实验室,杭州 310016,Email:yvys119@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200714-02112

抗菌药物合理应用是细菌感染性疾病治疗的核心,近年来,我国临床分离菌株对常用抗菌药物的耐药率呈持续增长的趋势,多重耐药菌越来越常见^[1],治疗难度增加,医疗负担加重^[2]。抗菌药物疗程过长是导致耐药的主要原因之一,合理的停药时机仍是临床面临巨大难题。实验诊断技术的快速发展,为抗菌药物合理应用提供了更多的参考依据。

降钙素原(PCT)已被广泛应用于细菌感染性疾病诊断和治疗的重要参考指标,PCT在下呼吸道感染和重症监护病房(ICU)重症感染患者抗菌药物治疗疗程中的指导价值逐渐被认可。为充分发挥该炎症标志物的作用,进一步促进我国抗菌药物的合理应用,共识小组广泛征求国内多学科专家意见,并经过多次会议讨论,共同制定了本共识。本共识的适用范围为怀疑或诊断为成人下呼吸道感染和ICU重症感染患者。

一、证据等级与推荐等级

证据质量等级和推荐强度等级依据推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)系统进行分级,证据等级分高、中、低、极低四级,推荐等级分为强、弱两级(表1)^[3-4]。

二、PCT在辅助细菌感染性疾病诊断中的应用

推荐意见 1:临床怀疑不明原因感染及脓毒症时,建议及时行PCT检测,以帮助进一步明确细菌感染性疾病的诊断。(高证据等级,强推荐)

生理情况下,PCT由116个氨基酸组成,在甲状腺C细胞中由前体物质(141-氨基酸)脱去25个氨基酸序列而产生,随后在转化酶的作用下分解生成降钙素(32-氨基酸)。因而健康成人血清PCT水平很低,通常不超过0.05 μg/L^[5]。

表1 证据等级和推荐强度

证据等级和推荐强度	定义
证据等级	
高	对真实效果值接近效应估计值很有信心
中	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者截然不同的可能性
低	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
强推荐	支持或反对某项干预措施的强烈推荐,且利大于弊
弱推荐	支持或反对某项干预措施的条件推荐,利弊不确定

细菌感染时,宿主炎症应答产生的促炎因子诱导甲状腺以外的组织(如肝脏、肺、肠道等)合成PCT,由于这些组织细胞中缺乏分泌颗粒和转化酶,PCT未经处理即以原形释放入血,从而导致血清浓度显著升高。病毒感染时,机体释放的γ干扰素可抑制PCT的产生,因此,PCT是细菌感染较为特异的炎症标志物^[6]。动力学数据显示,细菌感染可快速诱导PCT产生,2~6 h即可升高,12 h达峰^[7],临床怀疑是细菌感染性疾病的患者及时检测PCT,有助于细菌感染性疾病的早期诊断。

推荐意见 2:对于疑似为下呼吸道感染的患者,当PCT≥0.25 μg/L,提示细菌感染的可能性高,建议启用经验性抗菌治疗。(低证据等级,弱推荐)

下呼吸道感染主要包括社区获得性肺炎(CAP)、急性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)等,鉴别是否存在细菌感染和可能的

病原体种类对于决定是否使用抗菌药物具有重要参考价值。

细菌感染患者 PCT 水平往往高于非细菌感染患者,一项荟萃分析显示,PCT 鉴别细菌(含不典型病原体)和非细菌感染的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.72,其中,细菌感染较不典型病原体(军团菌除外)感染升高更为显著^[8]。

Rodríguez 等^[9]使用 0.25 $\mu\text{g/L}$ 作为临界值评估流行性感冒患者是否合并细菌感染时,阴性预测值可达 92%。在观察性研究中,因使用的临界值不同,相应敏感性和特异性变化较大。几项下呼吸道感染的随机对照研究^[10-12]参考临界值 0.25 $\mu\text{g/L}$ 判断细菌感染可能性,以及是否建议启动抗菌治疗,结果显示,PCT 指导下的抗菌治疗,抗菌药物处方率显著下降,且安全性良好^[8]。

因此,对于疑似下呼吸道感染的患者,当 PCT $\geq$ 0.25 $\mu\text{g/L}$ 时,提示存在细菌感染的可能大;但将 PCT 用于排除诊断时需谨慎,因此,即使 PCT $<$ 0.25 $\mu\text{g/L}$,而临床高度怀疑细菌感染时,仍可启动经验性治疗,并及时复查 PCT。

推荐意见 3:对于怀疑脓毒症的患者,应立即启动经验性抗菌治疗。PCT $\geq$ 0.5 $\mu\text{g/L}$ 时,有助于脓毒症诊断(高证据等级,强推荐),高水平 PCT(尤其 >10 $\mu\text{g/L}$ 时)提示革兰阴性菌感染可能性更高。(低证据等级,弱推荐)

PCT 是脓毒症较为特异的炎症标志物,在全身炎症反应综合征(SIRS)的患者中,早期识别细菌感染的效能优于 C 反应蛋白(CRP),与序贯器官衰竭评分(SOFA)有较好的相关性,有助于病情严重程度评估^[13-17]。一项纳入 3 244 例患者的荟萃分析显示,PCT 诊断脓毒症的 AUC 可达 0.85^[18]。目前普遍使用的诊断脓毒症的临界值为 0.5 $\mu\text{g/L}$ ^[19-21]。

大多数脓毒症患者病情进展迅速,有效抗菌治疗的延迟将导致病死率增加^[22],因此,怀疑是脓毒症的患者应立即启动经验性治疗,不应等待 PCT 检测结果而延误最佳治疗时机。若 PCT 低水平,则考虑复测,并排查其他可能诊断。

不同病原体诱导的宿主应答有所不同,PCT 水平也呈现不同程度的升高。革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖导致促炎因子大量释放,进而诱导 PCT 合成,因此,革兰阴性菌血流感染患者 PCT 水平较革兰阳性菌血流感染患者升高更为显著^[23-25]。一项纳入 4 858 例患者的观察性研究显示,PCT 预测革兰阴性菌菌血症 AUC 为 0.72,最佳临界值为 10 $\mu\text{g/L}$ 。

其中,以大肠埃希菌和其他肠杆菌细菌菌血症升高最为显著^[26]。不同研究报道的 PCT 水平差异较大,考虑到重症患者对诊断指标的准确性要求更高,因此,PCT 高水平提示革兰阴性菌感染可能性更高,为病原体的鉴别提供参考,但尚不足以指导治疗决策。真菌引起的血流感染时,PCT 也可升高,但升高幅度不如革兰阴性菌^[23,27],初始经验性治疗后 PCT 未明显下降,应结合患者免疫状况、基础疾病等合并因素及其他检查结果,警惕真菌感染可能。

推荐意见 4:存在院内感染风险的患者,如接受长期机械通气、外科手术治疗、留置动脉或静脉导管等,建议动态监测 PCT 变化。若出现 PCT 显著升高提示细菌感染可能,应结合临床,及时予以抗菌药物治疗。(中证据等级,强推荐)

尽管重症感染患者不建议等待 PCT 检测结果来决定是否启动抗菌治疗,但是对于有院内感染风险的患者,如接受长期机械通气、留置静脉或动脉导管、手术或创伤等,常规监测 PCT 对于院内细菌感染的早期发现和及时干预仍有积极作用^[28-32]。

推荐意见 5:PCT 检测不能取代微生物学检查,病原微生物仍是细菌感染诊断的金标准,因此,怀疑细菌感染时应在抗菌药物使用前合理留取标本送检。(高证据等级,强推荐)

三、PCT 在指导抗菌药物停药中的应用

推荐意见 6:已启动抗菌治疗的患者,建议合理监测 PCT 的动态变化,及时评估治疗疗效(高证据等级,强推荐)。ICU 感染患者推荐每 24 h 监测,PCT 无明显下降或不降反升,需积极寻找原因,考虑调整治疗方案;非重症下呼吸道感染患者可适当降低监测频率至 48~72 h。(低证据等级,强推荐)

PCT 消除迅速,半衰期为 20~24 h^[7]。PCT 水平与感染严重程度相关,监测其动态变化趋势能够及时反映治疗应答。随着有效的抗菌治疗,PCT 水平逐步下降;PCT 下降不明显,或不降反升,往往提示疗效不佳或无效,需考虑调整治疗方案。脓毒症治疗 3 d 后,PCT 下降不到 80% 的患者 28 d 病死率是下降超过 80% 的患者的两倍($P=0.001$)。尽管初始 PCT 水平有助于评估预后,但治疗期间的下降速度对预后判断的价值更大^[33-34]。因此,建议结合 PCT 动力学特点和病情的严重程度,合理监测。ICU 重症感染患者每 24 h 监测,有助于及时了解患者病情变化;下呼吸道感染的住院患者经验性治疗 48~72 h 应进行疗效评估,基于临床症状和体征、影像

学改变、PCT 等炎症标志物水平的变化,调整治疗药物;门诊的轻症患者可不必常规动态监测,若治疗 48~72 h 后症状不缓解,可复查 PCT。需要指出的是,病程的早期 PCT 可能不升高或仅轻度升高,如有必要,考虑 6~24 h 复查。

推荐意见 7: 对于非重症下呼吸道感染患者,当 PCT 下降至 0.25 $\mu\text{g/L}$ 或峰值浓度 80% 以下,且病情稳定的情况下,建议停用抗菌药物。(高证据等级,强推荐)

抗菌治疗的疗程往往依赖于经验判断,需结合致病菌种类、耐药情况、感染严重程度和治疗应答等综合评估。延长治疗时间是否能够降低治疗失败率和复发率尚不明确,但增加不必要的抗菌药物暴露,可增加耐药风险^[35]。

在现有感染生物标志物中,PCT 检测已被大量随机对照临床研究验证用于指导抗菌药物停药,有

助于优化抗菌药物疗程和个体化诊疗,且使用方便快捷。对于正在接受抗菌治疗的下呼吸道感染患者^[36],当 PCT 下降至 0.25 $\mu\text{g/L}$ 或峰值浓度 80% 以下,且病情稳定的情况下,可考虑停药,从而显著缩短抗菌药物治疗时间,对抗菌药物合理应用具有积极作用(表 2)。

近期一项 Cochrane 的系统评价,分析了 26 项已发表的随机对照临床研究的 6 708 例急性呼吸道感染患者的数据,结果显示,与常规治疗组相比,PCT 组平均抗菌药物暴露时间显著缩短($P < 0.001$),抗菌药物相关不良事件发生率更低($P < 0.001$),且未增加治疗失败率($P = 0.068$)^[37]。其中,AECOPD 和急性支气管炎的患者获益最大。随机对照研究的结论在后续大规模“真实世界”研究中也得以验证^[38]。

推荐意见 8: 对于正在接受抗菌药物治疗的

表 2 PCT 指导急性呼吸道感染抗菌药物治疗的 RCT

发表年份	参考文献	研究类型 ^a	研究对象	临界值 ($\mu\text{g/L}$)	研究结果			
					临床指标	对照组	PCT 组	P 值
2004	Christ-Crain ^[10]	A	LRTI	<0.25	例数	119	124	
					抗菌药物治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$)	12.8 $\pm$ 5.5	10.9 $\pm$ 3.6	0.030
					病死率[例(%)]	4(3)	4(3)	0.950
2006	Christ-Crain ^[36]	A	CAP	<0.25	例数	151	151	
					抗菌药物治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$)	12.9 $\pm$ 6.5	5.8 $\pm$ 5.3	<0.001
					病死率[例(%)]	20(13)	18(12)	0.730
2007	Stolz ^[11]	A	AECOPD	<0.25	例数	106	102	
					抗菌药物处方率[例(%)]	76(72)	41(40)	<0.001
					6个月病死率[例(%)]	9(8.5)	5(4.9)	0.409
2008	Briel ^[39]	B	URTI, LRTI	<0.25	例数	226	232	
					抗菌药物处方率[例(%)]	219(97)	58(25)	<0.050
					抗菌药物治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.1 $\pm$ 2.2	6.2 $\pm$ 2.5	<0.050
2009	Schuetz ^[40]	B	LRTI	<0.25 或 下降 80%	例数	688	671	
					抗菌药物治疗时间[d, M (P_{25}, P_{75})]	9(6, 11)	5(1, 8)	<0.050
2009	Kristoffersen ^[41]	A	LRTI	<0.25	例数	107	103	
					抗菌药物治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$)	6.8 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 0.7	0.007
					住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	6.7 $\pm$ 0.8	5.9 $\pm$ 0.8	0.220
2016	Corti ^[42]	A	AECOPD	<0.25 或 下降 80%	例数	58	62	
					抗菌药物治疗时间[d, M (P_{25}, P_{75})]	8.5(1, 11)	3.5(0, 10)	0.017
					病死率[例(%)]	2(3)	1(2)	0.610

注:^aA 为单中心 RCT, B 为多中心 RCT; PCT 为降钙素原; RCT 为随机对照研究; LRTI 为下呼吸道感染; URTI 为上呼吸道感染; CAP 为社区获得性肺炎; AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重

ICU 重症感染患者,当 PCT 下降至 0.5 $\mu\text{g/L}$ 或峰值浓度 80% 以下,建议抗菌药物停药。(高证据等级,强推荐)

de Jong 等^[43]的研究是迄今为止规模最大的一项多中心临床研究,共入组 1 546 例 ICU 疑似或确诊细菌感染的重症患者,PCT 组不仅抗菌药物治疗时间更短($P<0.001$),同时 1 年病死率也更低($P=0.019$)。入组患者中,49% 为医院获得性感染;从感染部位来看,肺部感染占 64%。

因此,对于正在接受抗菌药物治疗的重症感染患者,PCT 的动态变化有助于指导停药时机的判断,且安全性良好^[44],还可降低患者整体治疗费用。采用 PCT 指导治疗下呼吸道感染住院患者的治疗费用较常规治疗方案下降 23%,脓毒症患者下降 49%。这可能与抗菌药物用量减少、机械通气时间和住院时间缩短等因素有关^[45]。不同于下呼吸道感染,重症感染患者一般采用更高的停药临界值($<0.5 \mu\text{g/L}$ 或降至峰值浓度 80% 以下)(表 3)。

推荐意见 9: 监测 PCT 水平及其动态变化,并结

合临床实际情况综合评估,指导下呼吸道感染和 ICU 重症感染患者抗菌药物治疗,以减少抗菌药物暴露,对降低耐药风险有积极作用,可作为辅助抗菌药物管理的有用工具。(低证据等级,弱推荐)

可参照图 1~2 的流程^[19,52],监测 PCT 水平及其动态变化,结合患者临床症状、体征、影像学、病原微生物检查和其他检查结果,综合评估患者细菌感染风险,指导下呼吸道感染和 ICU 重症感染患者抗菌药物的合理应用。

四、影响 PCT 升高的非感染因素

尽管 PCT 对细菌感染的诊断具有较高的特异性,但一些非感染因素同样会影响 PCT 的生成和消除,尤其在影响 PCT 水平的非感染因素与细菌感染并存时,需谨慎解读检测结果(表 4)。

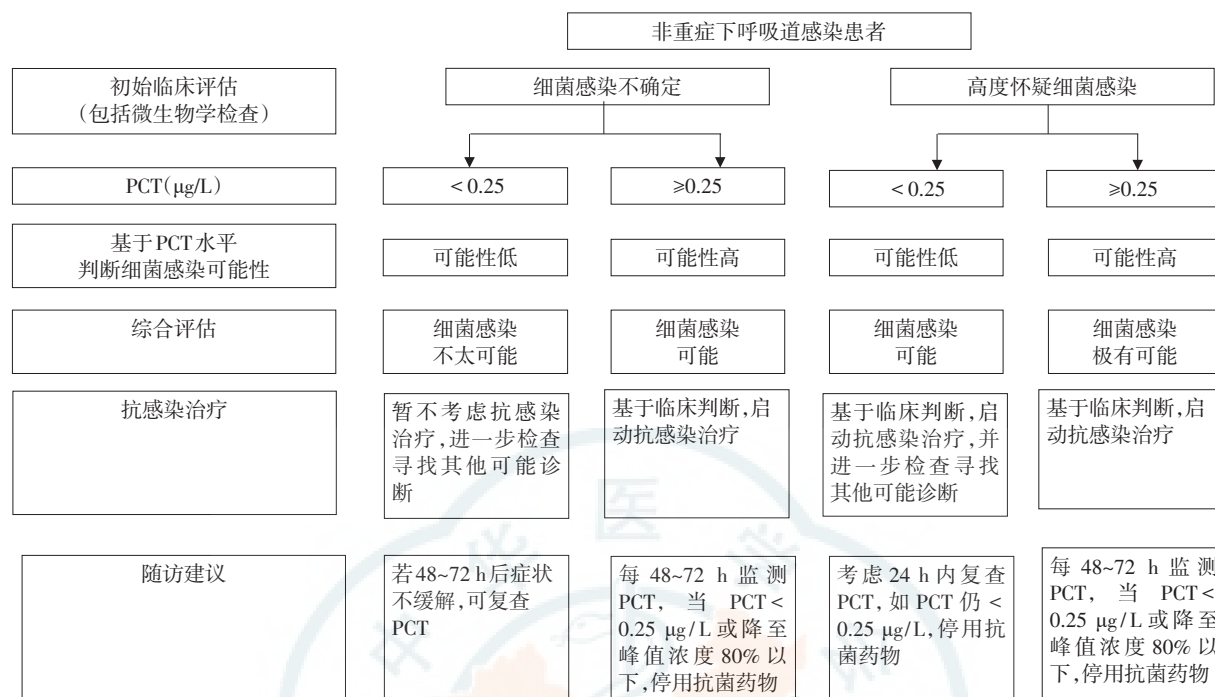
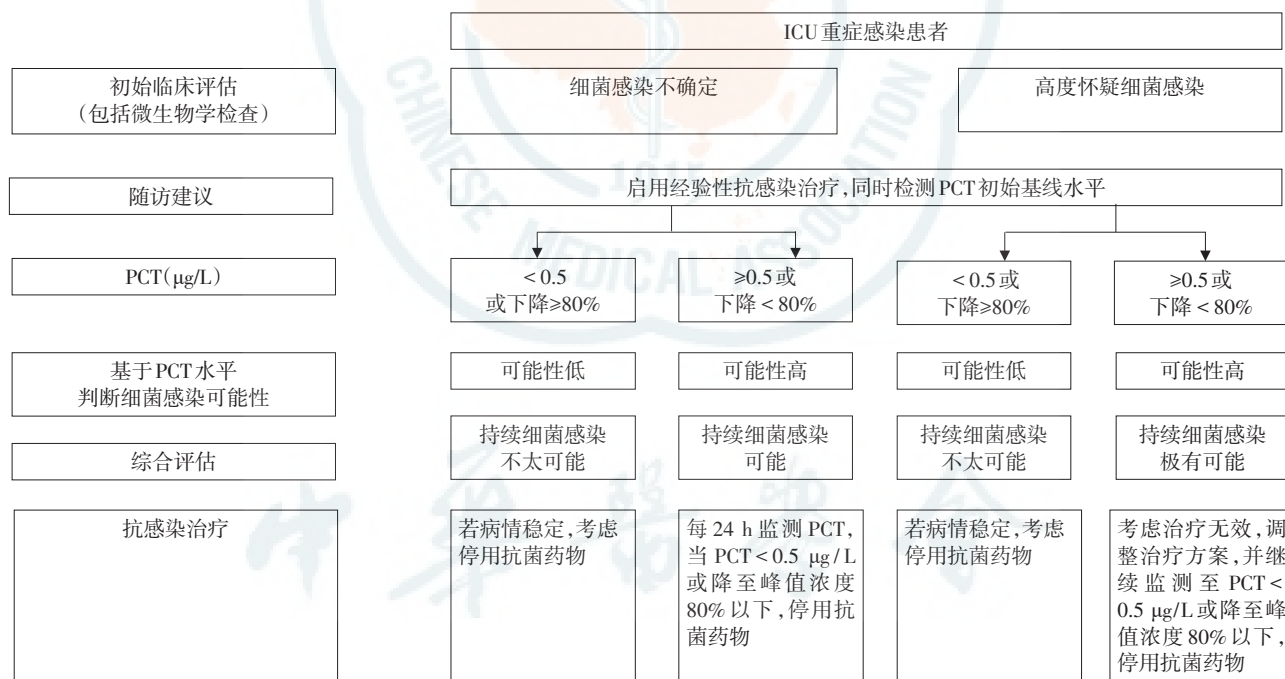
推荐意见 10: 非典型病原体肺炎、肺结核、局限性感染如软组织脓肿等患者,PCT 可不升高^[53,56-57],不能仅依据 PCT 结果决定是否启动抗菌治疗,应结合临床。(低证据等级,强推荐)

推荐意见 11: 外科大手术后 PCT 可短暂升高,

表 3 PCT 指导重症感染患者抗菌药物治疗 RCT

发表年份	参考文献	研究类型 ^a	研究对象	临界值($\mu\text{g/L}$)	研究结果			
					临床指标	对照组	PCT 组	P 值
2009	Stolz ^[46]	B	VAP	<0.5 或下降 80%	例数 抗菌药物治疗时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$] 28 d 病死率[例(%)]	50 15(10, 23)	51 10(6, 16)	0.038 0.327
2009	Hochreiter ^[47]	A	外科脓毒症	<1.0 或降至 25%~35%	例数 抗菌药物治疗时间($d, \bar{x} \pm s$) ICU 治疗时间($d, \bar{x} \pm s$)	53 7.9 $\pm$ 0.5 17.7 $\pm$ 10.1	57 5.9 $\pm$ 1.7 15.5 $\pm$ 12.5	<0.001 0.046
2010	Bouadma ^[48]	B	ICU 疑似细菌感染	<0.5 或下降 80%	例数 观察期不使用抗菌药物的时间($d, \bar{x} \pm s$)	314 11.6 $\pm$ 8.2	307 14.3 $\pm$ 9.1	<0.001
2011	Maravić-Stojković ^[49]	A	心脏手术后感染	<0.5	例数 每日住院费用(Euro, $\bar{x} \pm s$) 住院时间($d, \bar{x} \pm s$)	103 17.8 $\pm$ 36.3 12.93 $\pm$ 10.73	102 8.0 $\pm$ 18.4 12.08 $\pm$ 11.28	0.028 0.579
2013	Deliberato ^[50]	A	脓毒症	<0.5 或下降 90%	例数 抗菌药物治疗时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$] 住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	39 13(3, 45) 14(2, 82)	42 9(5, 24) 10(5, 547)	0.008 0.340
2016	de Jong ^[43]	B	重症感染	<0.5 或下降 80%	例数 抗菌药物治疗时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$] 28 d 病死率[例(%)]	785 7(4, 11) 196(25.0)	761 5(3, 9) 149(19.6)	<0.001 0.012
2019	Jeon ^[51]	B	脓毒症	<0.5 或下降 80%	例数 抗菌药物治疗时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	29 14(10, 22)	23 8(6, 9)	0.001

注: PCT 为降钙素原; RCT 为随机对照研究; ^aA 为单中心 RCT, B 为多中心 RCT; VAP 为呼吸机相关性肺炎

图 1 非重症下呼吸道感染患者的降钙素原(PCT)监测流程^[19,52]

注:在免疫抑制(包括 HIV)、胰腺炎、创伤、怀孕、大量输血患者中应用时需注意;慢性感染(如脓肿、骨髓炎、心内膜炎)患者不应使用 PCT 指导抗菌药物治疗

图 2 重症监护病房(ICU)重症感染患者降钙素原(PCT)监测流程^[19,52]

建议手术后监测 PCT 的动态变化,早期发现术后细菌感染。(低证据等级,强推荐)

外科大手术后 PCT 常常会出现短暂升高,如无细菌感染发生,一般于术后第 1 至 2 天达峰,随后开始逐渐下降^[58-59]。升高幅度和持续时间可能与手术类型、手术时间有关。PCT 在骨科大手术后升高

幅度较小,峰值多在脓毒症诊断临界值 $0.5 \mu\text{g/L}$ 以下^[60-61];腹部及胸心外科手术后升高更为显著,常常超过 $0.5 \mu\text{g/L}$ ^[59,62];发生术后细菌感染的患者,PCT 水平较未发生细菌感染的患者更高,且与感染严重程度相关^[30]。荟萃分析^[63]报道的腹部大手术后第 3 至 5 天诊断腹腔细菌感染的最佳临界值分别

为 1.45、1.28、1.26 $\mu\text{g/L}$ 。需要指出的是,现有报道的 PCT 诊断术后细菌感染的临界值差异较大,仍需进一步研究探索,因此,外科大手术后建议监测 PCT,参考其动态变化趋势,及时发现术后细菌感染, PCT 持续升高不降超过 2 d 或下降后再升高往往提示细菌感染的发生^[64]。

表 4 引起降钙素原(PCT)升高的非感染因素^[53-55]

分类	描述
系统性疾病	噬血细胞综合征;川崎病;中暑;DRESS 综合征/伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹;高 IgD 综合征;成人 Stills 病
特定状态的急性期	多发伤、大手术和严重烧伤早期;急性胰腺炎;亚急性甲状腺炎
肿瘤	唑来膦酸注射后;小细胞肺癌;甲状腺髓样癌;类癌;多发性肝转移
移植	移植植物抗宿主病;抗 CD3 治疗(器官移植后)

推荐意见 12:慢性肾脏病(CKD)患者 PCT 基线水平升高,建议使用更高的临界值,并结合临床综合判断。(低证据等级,弱推荐)

在不同程度 CKD 的患者中,均观察到 PCT 基线水平有所升高。有研究显示,CKD 5 期患者升高更为显著。目前尚无统一的细菌感染诊断临界值,文献报道的最佳临界值在 0.50~1.65 $\mu\text{g/L}$ ^[65-68]。

五、检测结果解读

推荐意见 13:检测结果解读时,应区分健康人群参考限值和临界值的不同,不可将健康人群参考限值作为诊断细菌感染与否的临界值使用。

实验室检测项目的检测结果需与相应的参考体系进行比较,才能对患者的情况作出评估,帮助临床决策,因此,理解不同限值的含义是正确解读检验报告的前提,其中较为重要的是健康人群参考限值和临界值。

健康人群参考区间,是大多数健康人检测值所在区间,一般情况下,常选择 95% 分布范围的大小表示,参考区间的两端为参考限值。临界值(cut-off)即阳性判断值,则来源于临床患者的数据,是用于确认或排除诊断的医学决定水平。

健康人血浆 PCT 浓度一般低于 0.05 $\mu\text{g/L}$,这是健康人群参考上限;而辅助诊断下呼吸道感染和脓毒症的临界值却为 0.25 和 0.5 $\mu\text{g/L}$,不能混淆使用。误将健康人群参考限值用作下呼吸道感染或脓毒症的临界值,必然对检测结果的解读和抗菌药物的合理应用造成重大影响。

推荐意见 14:建议使用具有溯源性的检测方

法,确保检测结果的解读适用相应的参考体系,包括健康人群参考区间和临界值。

溯源性是为了确保检测结果的解读适用相应的参考体系,包括健康人群参考区间和临界值等,溯源性是结果和判读准确的重要保证。目前临床使用的 0.25、0.5 $\mu\text{g/L}$ 的临界值是由勃拉姆斯 PCT 所建立,溯源至该体系的检测方法才能使用上述临界值,如电化学发光法;相反,不能溯源至该体系的检测系统需要建立自己的参考体系,随意套用临界值,可能影响结果解读和抗菌药物停用时的判断。需要指出的是,溯源性是通过建立检测程序和校准品定值等复杂的过程,形成连续的量值传递链,实现检测结果的追溯性,仅仅性能比对的相关性并不能代表具有溯源性。

本共识推荐意见的形成是基于溯源至勃拉姆斯 PCT 检测方法的相关临床研究数据。

推荐意见 15:动态监测过程中,应使用同一种检测方法,确保病程前后的检测结果具有可比性,有利于评估病情变化和治疗的有效期。

PCT 有多种检测方法,目前实验室常用的有电化学发光法、酶联免疫荧光法和免疫层析法等。前两种检测方法的变异系数(CV)较小,精密度高;而免疫层析法在床旁检测中更为常用,操作便捷,但精密度较低,对同一样本重复检测的结果波动较大^[69]。

指导抗菌药物停药需要参考 PCT 在病程中的动态变化,从而对检测的精密度提出更高的要求。病程中随意更换检测方法,或使用 CV 较大、精密度较差的检测方法,会干扰对患者病情变化和治疗疗效的判断;尤其在 0.25、0.5 $\mu\text{g/L}$ 临界值附近检测结果的稳定性,对临床的决策影响更为显著。

正确使用和解读 PCT,指导下呼吸道感染和 ICU 重症感染患者抗菌药物的治疗,有助于减少不必要的抗菌药物暴露,对于早期发现院内细菌感染、减少耐药风险具有积极的作用,可作为指导抗菌药物临床合理应用和管理的有效工具。

项目主持者:胡必杰(复旦大学附属中山医院);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

执笔者:高晓东(复旦大学附属中山医院);骆煜(复旦大学附属中山医院);马玉燕(复旦大学附属中山医院)

共识制定专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈佰义(中国医科大学附属第一医院);高晓东(复旦大学附属中山医院);何礼贤(复旦大学附属中山医院);黄怡(海军军医大学第一附属医院);胡必杰(复旦大学附属中山医院);金文婷

(复旦大学附属中山医院);李六亿(北京大学第一医院);李敏(上海交通大学医学院附属仁济医院);刘运喜(中国人民解放军总医院);骆煜(复旦大学附属中山医院);马玉燕(复旦大学附属中山医院);邱海波(东南大学附属中大医院);潘珏(复旦大学附属中山医院);施毅(中国人民解放军东部战区总医院);王贵强(北京大学第一医院);王明贵(复旦大学附属华山医院);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);张静萍(中国医科大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.001.
- [2] The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations[EB/OL]. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- [3] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016 / j.jclinepi.2010.07.015.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [5] Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: drawbacks and opportunities[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(47): 8283-8290. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8283.
- [6] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue[J]. Endocrinology, 2003, 144(12): 5578-5584. DOI: 10.1210/en.2003-0854.
- [7] Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin[J]. Clin Chim Acta, 2002, 323(1-2): 17-29. DOI: 10.1016/s0009-8981(02)00101-8.
- [8] Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(2): 183-190. DOI: 10.1093/cid/cix317.
- [9] Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: a CHAID decision-tree analysis[J]. J Infect, 2016, 72(2): 143-151. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.11.007.
- [10] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial[J]. Lancet, 2004, 363(9409): 600-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15591-8.
- [11] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy [J]. Chest, 2007, 131(1): 9-19. DOI: 10.1378/chest.06-1500.
- [12] Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection[J]. Eur Respir J, 2010, 36(3): 601-607. DOI: 10.1183/09031936.00163309.
- [13] Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis[J]. Med Glas (Zenica), 2018, 15(2): 93-100. DOI: 10.17392 / 963-18.
- [14] Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2014, 4(3): 195-199. DOI: 10.4103/2229-5151.141356.
- [15] Ko YH, Ji YS, Park SY, et al. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi[J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(2): 270-276. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0465.
- [16] 黄新文, 王晋鹏, 李海林. 血清 C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(27): 2106-2109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.27.007.
- [17] 夏莹, 王颖, 何怀武, 等. 白细胞、降钙素原和超敏 C 反应蛋白在超高龄重症患者血流感染的诊断预测价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(5): 365-369. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2019.05.009.
- [18] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426-435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
- [19] Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(9): 1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181.
- [20] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.005.
- [21] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017. 04.002.
- [22] Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7): 856-863. DOI: 10.1164/ rccm.201609-1848OC.
- [23] Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: an observational study of 35, 343 consecutive patients (A STROBE-Compliant Article)[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(44): e1774. DOI: 10.1097/MD.0000000000001774.
- [24] Yan ST, Sun LC, Jia HB, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(4): 579-583. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.12.017.
- [25] Liu HH, Zhang MW, Guo JB, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria[J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(1): 207-212. DOI: 10.1007/s11845-016-1457-z.
- [26] Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 128. DOI: 10.1186/s13054-018-2050-9.
- [27] Leli C, Ferranti M, Moretti A, et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 701480. DOI: 10.1155/2015/701480.

- [28] Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, et al. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis[J]. *Med Intensiva*, 2014, 38(6): 337-346. DOI: 10.1016/j.medin.2013.07.001.
- [29] Zhang L, Cai D, Guo H. Value of procalcitonin for diagnosing perioperative pneumonia, urinary infections and superficial surgical site infections in patients undergoing primary hip and knee arthroplasty[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5403-5409. DOI: 10.3892/etm.2018.6124.
- [30] Takakura Y, Hinoi T, Egi H, et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(6):833-839. DOI: 10.1007/s00423-013-1095-0.
- [31] Jia CM, Feng SY, Li Y, et al. Procalcitonin for predicting catheter-associated bloodstream infection: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): e18546. DOI: 10.1097 / MD.00000000000018546.
- [32] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1):9-15. DOI: 10.3760/cma.j. issn.0578-1310.2019.01.005.
- [33] Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5): 781-789. DOI: 10.1097 / CCM.0000000000002321.
- [34] Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients[J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R115. DOI: 10.1186/cc12787.
- [35] Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8): CD007577. DOI: 10.1002 / 14651858. CD007577.pub3.
- [36] 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. DOI: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
- [37] Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10: CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub3.
- [38] Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL)[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(9):715-722. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.770.
- [39] Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(18):2000-2007. DOI: 10.1001/archinte.168.18.2000.
- [40] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 302(10): 1059-1066. DOI: 10.1001/jama.2009.1297.
- [41] Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(5):481-487. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02709.x.
- [42] Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1381-1389. DOI: 10.2147 / COPD.S104051.
- [43] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 819-827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
- [44] 许晓兰, 严凤娣, 於江泉, 等. 降钙素原水平对指导脓毒症患者停用抗菌药物时机的有效性和安全性评估[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(5): 343-346. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2017.05.005.
- [45] Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, et al. Cost-effectiveness analysis of a procalcitonin-guided decision algorithm for antibiotic stewardship using real-world U. S. hospital data[J]. *OMICS*, 2019, 23(10):508-515. DOI: 10.1089/ omi.2019.0113.
- [46] Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6): 1364-1375. DOI: 10.1183/09031936.00053209.
- [47] Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial[J]. *Crit Care*, 2009, 13(3):R83. DOI: 10.1186/cc7903.
- [48] Bouadma L, Luyt CE, 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(9713):463-474. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09)61879-1.
- [49] Maravić-Stojković V, Lausević-Vuk L, Jović M, et al. Procalcitonin-based therapeutic strategy to reduce antibiotic use in patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2011, 139(11-12):736-742.
- [50] Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, 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. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.027.
- [51] Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(14): e110. DOI: 10.3346 / jkms.2019.34.e110.
- [52] Lee CC, Kwa A, Apisarnthanarak A, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship in Asia-Pacific countries: adaptation based on an expert consensus meeting[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, DOI: 10.1515/cclm-2019-1122.
- [53] Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit [J]. *Med Mal Infect*, 2014, 44(4): 139-145. DOI: 10.1016 / j. medmal.2014.01.002.
- [54] Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2): 123-128.
- [55] Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for adult-onset still's

- disease[J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(3): 285-293. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011.
- [56] Meisner M. Update on procalcitonin measurements[J]. Ann Lab Med, 2014, 34(4): 263-273. DOI: 10.3343/alm.2014.34.4.263.
- [57] Velasco-Arnaiz E, Pérez E, Henares D, et al. Use of procalcitonin in the diagnosis of tuberculosis in infants and preschool children[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(9): 1377-1381. DOI: 10.1007/s00431-018-3099-9.
- [58] Molter GP, Soltész S, Kottke R, et al. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery[J]. Anaesthesist, 2003, 52(3): 210-217. DOI: 10.1007/s00101-003-0460-8.
- [59] Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(4): 569-575. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.07.007.
- [60] Bouaicha S, Blatter S, Moor BK, et al. Early serum procalcitonin level after primary total hip replacement[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 927636. DOI: 10.1155/2013/927636.
- [61] Battistelli S, Fortina M, Carta S, et al. Serum C-reactive protein and procalcitonin kinetics in patients undergoing elective total hip arthroplasty[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 565080. DOI: 10.1155/2014/565080.
- [62] Amin DN, Pruitt JC, Schuetz P. Influence of major cardiopulmonary surgery on serum levels of procalcitonin and other inflammatory markers[J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(5): 760-766. DOI: 10.1177/0310057X1204000502.
- [63] Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(2): 171-180. DOI: 10.1007/s00384-017-2956-8.
- [64] 李冠群, 孙备. 生物标志物在术后感染中的应用价值[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(6): 463-465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.014.
- [65] Lee WS, Kang DW, Back JH, et al. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(2): 198-204. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.198.
- [66] Sun Y, Jiang L, Shao X. Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(12): 2205-2216. DOI: 10.1007/s11255-017-1710-z.
- [67] Jiang L, Shao X, Xing W, et al. Biomarkers and risk factors for sepsis in stage 5 chronic kidney disease: a retrospective case-control study[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(4): 691-698. DOI: 10.1007/s11255-018-2035-2.
- [68] Wu SC, Liang CX, Zhang YL, et al. Elevated serum procalcitonin level in patients with chronic kidney disease without infection: a case-control study[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(2): e23065. DOI: 10.1002/jcla.23065.
- [69] 蒯亚晖, 程军, 于金星, 等. 两种检测方法测定降钙素原的精密验证及比对研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(7): 829-833. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.07.031.

(收稿日期: 2020-07-14)

(本文编辑: 吕相征)

·消息·

《中华医学杂志》2020 年征订启事

《中华医学杂志》为周刊, 出版日为每周二, 全年 48 期, 订价 30 元/册, 全年 1 440 元。本刊可以通过以下 3 种方式订阅:

1. 微信订阅: 扫描上方左侧二维码, 关注微信公众号“菁医汇”(微信号“cmayouth”), 点击底部菜单“商城”进入

菁医汇商城订阅; 或扫描右侧二维码, 直接进入菁医汇商城《中华医学杂志》订阅页面。

2. 中华医学网订阅: 登录中华医学网 <http://www.medline.org.cn>, 首页右上角导航栏“商城”。

3. 邮局订阅: 邮发代号 2-588。



菁医汇



直接订阅