

降钙素原对ICU发热患者血流感染的诊断及预测价值[△]

黄思超^{1*}, 钟劲松¹, 徐芳², 钟吉文³, 潘莹⁴, 张彦东^{1#} (1. 珠海市人民医院药学部, 广东 珠海 519000; 2. 珠海市人民医院检验科, 广东 珠海 519000; 3. 珠海市人民医院重症医学科, 广东 珠海 519000; 4. 珠海市人民医院肿瘤科, 广东 珠海 519000)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4508-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.14

摘要 目的: 探讨与评价降钙素原(PCT)对重症监护病区(ICU)发热患者血流感染(BSI)的诊断及预测价值。方法: 回顾性分析2012年3月—2014年12月我院ICU 233例发热患者的病历资料, 比较不同血培养结果、不同病原菌类型和不同细菌种类感染患者血清PCT和C反应蛋白(CRP)水平的差异, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价和比较PCT、CRP对BSI的诊断及预测价值。结果: 233例发热患者中, 血培养阳性患者有74例, 阳性率为31.76%; 血培养阳性患者血清PCR、CRP水平均高于血培养阴性和污染患者, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 而血培养阴性患者与污染患者血清PCR、CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。74例血培养阳性患者中, 革兰氏阴性菌感染患者45例, 占60.81%; 革兰氏阳性菌感染患者18例, 占24.32%; 真菌感染患者11例, 占14.86%; 革兰氏阴性菌感染患者血清PCT水平显著高于革兰氏阳性菌和真菌感染患者, 革兰氏阳性菌感染患者血清PCT水平也显著高于真菌感染患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 但3种病原菌感染患者血清CRP水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。发热患者感染的主要细菌包括不动杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌; 各细菌感染患者血清PCT水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而其血清CRP水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC曲线分析结果显示, PCT和CRP对区分血培养阳性与阴性均有统计学意义($P < 0.001$), ROC曲线下面积(AUROC)分别为0.789 [95%置信区间(CI) (0.732, 0.845)]和0.629 [95%CI (0.568, 0.690)], 截断值分别为1.2 ng/ml和81.4 mg/L; PCT和CRP对区分血培养阳性与血培养污染亦均有统计学意义($P < 0.001$), AUROC分别为0.805 [95%CI (0.711, 0.899)]和0.673 [95%CI (0.540, 0.805)], 截断值分别为0.5 ng/ml和73.4 mg/L。结论: PCT有助于ICU发热患者BSI的诊断及血培养结果的判定, 且其预测效能优于CRP; 监测患者血清PCT水平可指导BSI早期经验性抗感染治疗。

关键词 降钙素原; C反应蛋白; 重症监护病区; 发热患者; 血流感染

Diagnostic and Predictive Value of Procalcitonin for Bloodstream Infections in ICU Fever Patients

HUANG Sichao¹, ZHONG Jinsong¹, XU Fang², ZHONG Jiwen³, PAN Ying⁴, ZHANG Yandong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Zhuhai People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Zhuhai People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China; 3. Dept. of Intensive Medicine, Zhuhai People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China; 4. Dept. of Oncology, Zhuhai People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate and evaluate the diagnostic and predictive value of procalcitonin (PCT) for ICU fever patients with bloodstream infections (BSI). **METHODS:** Medical records of 233 ICU fever patients in our hospital during Mar. 2012 to Dec. 2014 were analyzed retrospectively. Serum levels of PCT and CRP were compared among patients with different blood culture results, pathogen types and species of bacterial infection. The diagnostic and predictive value of PCT and CRP for BSI were evaluated and compared by using ROC curves. **RESULTS:** Among 233 fever patients, there were 74 cases of positive blood culture with positive rate of 31.76%. The serum levels of PCR and CRP in patients with positive blood culture were higher than in those with negative blood culture and contamination, with statistical significance ($P < 0.001$). There was no statistical significance in serum levels of PCR and CRP between negative blood culture group and contamination group ($P > 0.05$). Among 74 patients with positive blood culture, there were 45 cases of gram-negative bacterial infection, accounting for 60.81%; 18 cases of gram-positive bacterial infection, accounting for 24.32%; 11 cases of fungi infection, accounting for 14.86%. Serum level of PCT in patients with gram-negative bacterial infection was higher than in those with gram-positive bacterial infection and fungi infection, and serum level of PCT in patients with gram-positive bacterial infection was higher than in those with fungi infection, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in serum level of CRP among patients with 3 kinds of bacterial infection ($P > 0.05$). Main bacteria of infection in fever patients included *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; there was statistical significance in serum level of PCT among various bacterial infection ($P < 0.05$); there was no statistical significance in serum level of CRP ($P > 0.05$). ROC curve analysis demonstrated there was statistical significance in differentiation of distinguishing positive and negative blood culture by PCT and CRP ($P < 0.001$); AUROC were 0.789 [95% CI (0.732, 0.845)] and

[△] 基金项目: 珠海市社会发展领域医疗卫生类项目 (No. 2012093)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药理学与临床药学。电话: 0756-2162032。E-mail: sichaohuang@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0756-2162032。E-mail: zhzydong@163.com

0.629 [95% CI (0.568, 0.690)]; cutoff value were 1.2 ng/ml and 81.4 mg/L. There was statistical significance in the differentiation of distinguishing positive blood culture and contamination by PCT and CRP ($P < 0.001$); AUROC were 0.805 [95% CI (0.711, 0.899)] and 0.673 [95% CI (0.540, 0.805)]; cutoff value were 0.5 ng/ml and 73.4 mg/L. CONCLUSIONS: PCT may be a useful tool for the diagnosis of BSI and the judgment of blood culture results in ICU fever patients, and its predictive function was better than CRP. Serum level monitoring of PCT can guide the early empirical anti-infective therapy of BSI.

KEYWORDS Procalcitonin; C-reactive protein; ICU; Fever patient; Bloodstream infection

血流感染(Bloodstream infection, BSI)是重症监护病区(ICU)患者死亡的重要原因^[1],如何快速、准确地诊断BSI对早期抗感染决策的制订有着重要的临床意义。一直以来,血培养被视为诊断BSI的“金标准”,但因其耗时长、阳性率低,往往延误了抗感染治疗的最佳时机^[2];再加之在临床实践中也存在较难区分致病菌与污染菌、培养出低毒力微生物或多种病原菌时难以解释其临床意义等不足,限制了血培养在临床中的应用。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是新近发现的感染相关生物标记物,其诊断特异度高于C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等其他生物标记物,目前被广泛应用于感染性疾病的诊断。然而,关于PCT在BSI的诊断、病原菌的鉴别和血培养污染的区分等方面的研究仍报道较少。为此,本研究将探讨与评价PCT对ICU发热患者BSI的诊断及预测价值,进一步分析其在区分血培养污染和非菌血症以及鉴别不同种类病原菌感染中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2012年3月—2014年12月我院ICU发热患者的病历资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁者;(2)发热(体温 ≥ 38.0 °C)或不伴寒战;(3)在发热24 h内完成血培养送检和PCT、CRP检测;(4)血培养结果报告的病原菌仅有1种。排除标准:(1)血液病、肿瘤或风湿免疫性疾病患者;(2)肝肾功能不全者;(3)血培养送检前已使用过抗菌药物的患者。本研究共纳入符合上述条件的患者233例,男女比例为2.5:1,年龄21~92岁,平均年龄(59.3 \pm 17.1)岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 材料

ATB Expression型自动微生物鉴定仪及配套鉴定板条、Vidas型全自动免疫分析仪(法国生物梅里埃公司);Unicel Dxc800型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特公司);Bactec 9240型自动血培养仪及配套血培养瓶(美国BD公司);LS4509增菌培养基(广州迪景微生物科技公司)。质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853均由国家卫生计生委临床检验中心提供。

1.3 血培养及其结果判定

严格按照《临床微生物学血培养操作规范》^[3]进行血培养标本的采集、运送、验收和实验室检查。判定标准:培养5 d内均获得阳性结果的为血培养阳性;培养5 d内未发现任何病原菌生长的为血培养阴性;培养过程中分离出皮肤正常菌群(包括凝固酶阴性葡萄球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌等)且仅在1瓶中发现的则为污染。

1.4 血清PCT、CRP水平的检测

使用Vidas型全自动免疫分析仪以酶联免疫荧光法检测患者血清PCT水平;使用Unicel Dxc800型全自动生化仪以免疫荧光分析法检测患者血清CRP水平。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计、分析。PCT、CRP水平分布特征采用单样本K-S检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(Area under the ROC curve, AUROC),分析截断值、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,评价PCT、CRP在BSI诊断中的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血培养结果患者血清PCT、CRP水平比较

单样本K-S检验结果显示,血清PCT、CRP水平的检测结果呈非正态分布,数据以中位数(P_{25} , P_{75})表示。不同血培养结果患者血清PCT、CRP水平比较见表1。

表1 不同血培养结果患者血清PCT、CRP水平比较

Table 1 Comparison of serum levels of PCT and CRP among patients with different blood culture results

培养结果	<i>n</i>	占比, %	PCT, ng/ml	CRP, mg/L
阳性	74	31.76	2.34(1.48, 15.83)	118.21(78.90, 171.33)
阴性	132	56.65	0.89(0.26, 1.52)*	83.93(42.13, 151.06)*
污染	27	11.59	0.28(0.17, 1.58)*	52.00(29.00, 118.50)*
<i>P</i>			<0.001	<0.001

注:与血培养阳性患者比较, * $P < 0.001$

Note: vs. patients with positive blood culture, * $P < 0.001$

由表1可见,233例ICU发热患者中,血培养阳性患者为74例,阳性率为31.76%。两两比较结果显示,血培养阳性患者血清PCT、CRP水平均高于血培养阴性和污染患者,差异均有统计学意义($P < 0.001$),而血培养阴性患者与污染患者血清PCT、CRP水平比较,差异均无统计意义($P > 0.05$)。

2.2 不同病原菌感染患者血清PCT、CRP水平比较

在74例血培养阳性患者中,革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌感染患者分别占60.81%、24.32%和14.86%,3者血清PCT水平比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。经Bonferroni校正后的两两比较结果显示,革兰氏阴性菌感染患者血清PCT水平显著高于革兰氏阳性菌和真菌感染患者,革兰氏阳性菌感染患者血清PCT水平也显著高于真菌感染者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但3种病原菌感染患者血清CRP水平比较,差异无统计意义($P = 0.071$)。不同病原菌感染患者血清PCT、CRP水平比较见表2。

2.3 不同细菌感染患者血清PCT、CRP水平比较

在74例血培养阳性患者中,有63例患者的血培养结果显示为细菌感染,分离菌株数排名前5位的依次为不动杆菌(包括鲍曼不动杆菌和溶血不动杆菌,共15株)、金黄色葡萄球菌(10株)、铜绿假单胞菌(9株)、大肠埃希菌(7株)和肺炎克雷伯菌(7株)。这5种细菌感染患者血清PCT水平比较,差异有统计意义($P = 0.033$);而其血清CRP水平比较,差异无统计意义($P = 0.565$)。63例细菌感染患者的病原菌分布情况见表3,

不同细菌感染患者血清PCT、CRP水平比较见表4。

表2 不同病原菌感染患者血清PCT、CRP水平比较

Tab 2 Comparison of serum levels of PCT and CRP among patients with different pathogen infection

病原菌	n	占比,%	PCT,ng/ml	CRP,mg/L
革兰氏阴性菌	45	60.81	6.42 (2.08, 42.54)	145.40 (82.60, 178.26)
革兰氏阳性菌	18	24.32	1.89 (1.32, 7.74)*	119.94 (84.20, 159.12)
真菌	11	14.86	0.88 (0.24, 1.27)**	96.72 (51.4, 123.21)
P			<0.001	0.071

注:与革兰氏阴性菌感染患者比较,* $P<0.05$;与革兰氏阳性菌感染患者比较,** $P<0.05$

Note: vs. patients with gram-negative bacterial infection, * $P<0.05$; vs. patients with gram-positive bacterial infection, ** $P<0.05$

表3 63例细菌感染患者的病原菌分布情况

Tab 3 Distribution of pathogen among 63 cases of bacterial infections

细菌	株数	占比,%
不动杆菌	15	23.81
金黄色葡萄球菌	10	15.87
铜绿假单胞菌	9	14.29
大肠埃希菌	7	11.11
肺炎克雷伯杆菌	7	11.11
肠球菌	4	6.35
溶血葡萄球菌	2	3.17
表皮葡萄球菌	2	3.17
嗜麦芽寡养单胞菌	2	3.17
产气肠杆菌	2	3.17
阴沟肠杆菌	1	1.59
洋葱伯克霍尔德氏菌	1	1.59
粘质沙雷氏菌	1	1.59
合计	63	100

表4 不同细菌感染患者血清PCT、CRP水平的比较

Tab 4 Comparison of serum levels of PCT and CRP among patients with different bacterial infections

细菌种类	株数	PCT,ng/ml	CRP,mg/L
肺炎克雷伯杆菌	7	36.20 (12.96, 69.31)	176.84 (168.36, 200.78)
大肠埃希菌	7	20.10 (5.76, 75.56)	167.70 (75.84, 176.94)
金黄色葡萄球菌	10	2.98 (1.56, 7.74)	154.52 (103.48, 162.09)
铜绿假单胞菌	9	6.42 (2.16, 29.80)	145.40 (102.00, 175.62)
不动杆菌	15	3.34 (1.85, 10.12)	125.90 (96.31, 163.42)
P		0.033	0.565

2.4 血清PCT、CRP水平对BSI的诊断价值

在鉴别血培养阳性与阴性方面,血清PCT和CRP水平均有统计学意义($P<0.001$)。其中,PCT的AUROC为0.789 [95%置信区间(CI)(0.732,0.845)],当优化PCT截断值为1.2 ng/ml时,其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为79.7%、72.0%、56.6%和86.1%;CRP的AUROC为0.629 [95% CI (0.568,0.690)],当优化CRP截断值为81.4 mg/L时,其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为74.3%、49.2%、45.1%和77.4%,详见图1A和表5。

在区分血培养阳性与污染方面,血清PCT和CRP水平均有统计学意义($P<0.001$)。其中,PCT的AUROC为0.805 [95% CI (0.711,0.899)],当优化PCT截断值为0.5 ng/ml时,其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为90.5%、59.3%、85.9%和69.6%;CRP的AUROC为0.673 [95% CI (0.540,0.805)],当优化CRP截断值为73.4 mg/L时,其敏感度、

特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为77.0%、62.9%、85.1%和50.0%,详见图1B、表5。

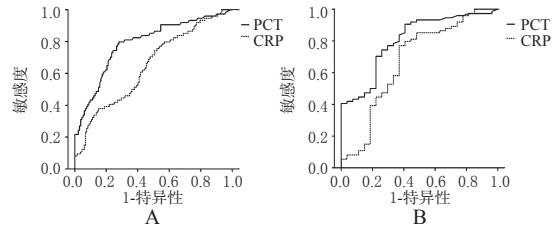


图1 PCT和CRP用于鉴别血培养结果的ROC曲线

A. 血培养阳性与阴性;B. 血培养阳性与污染

Fig 1 ROC curves for PCT and CRP distinguishing blood culture results

A. positive blood culture and negative blood culture; B. positive blood culture and contamination

表5 血清PCT和CRP水平在诊断BSI中的价值

Tab 5 The diagnostic values of PCT and CRP for BSI

结果判断	指标	截断值	敏感度,%	特异度,%	阳性预测值,%	阴性预测值,%
阳性/阴性	PCT	1.2 ng/ml	79.7	72.0	56.6	86.1
	CRP	81.4 mg/L	74.3	49.2	45.1	77.4
阳性/污染	PCT	0.5 ng/ml	90.5	59.3	85.9	69.6
	CRP	73.4 mg/L	77.0	62.9	85.1	50.0

上述结果提示,血清PCT水平鉴别血培养结果和区分血培养污染的效能均优于血清CRP水平,且当发热患者血清PCT>1.2 ng/ml、CRP>81.4 mg/L时,血培养结果呈阳性的可能性较大。

3 讨论

PCT是降钙素的前肽,无激素活性,不受体内激素水平的影响,其半衰期为25~30 h^[4]。PCT在健康人血清中几乎无法被检测到,但当机体受到感染时,PCT被迅速释放至血液中,导致血清PCT水平明显升高,其水平与感染程度密切相关。CRP水平也可随感染、炎症和组织损伤等不同疾病状态而升高,但PCT特异性较好,在细菌感染时明显升高^[5]。有研究表明,约90%以上的BSI是由细菌所致,因此采用PCT作为BSI的诊断依据更符合临床实际^[6]。尽管血培养是BSI的“金标准”,但该方法耗时较长、污染多见且阳性率较低,是临床所面临的棘手问题。为此,本研究通过分析血清PCT水平与血培养结果的关系,进一步探讨与评价PCT对ICU发热患者BSI的诊断及预测价值。

本研究结果显示,在74例血培养阳性标本中,革兰氏阴性菌的占比(60.81%)明显高于革兰氏阳性菌和真菌(24.32%和14.86%)。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌和金黄色葡萄球菌为我院ICU发热患者BSI的常见致病菌。肠杆菌科细菌如肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染患者具有较高的血清PCT水平,其次为非发酵菌(如铜绿假单胞菌和不动杆菌)和金黄色葡萄球菌感染患者;而革兰氏阳性菌或真菌感染患者血清PCT处于较低水平,这可能与不同病原菌刺激免疫反应的机制不同有关。体外研究表明,革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌引发的炎症级联反应存在差异^[7-8]。革兰氏阴性菌的脂多糖可以通过Toll样受体(Toll like receptor, TLR)-4激活中性粒细胞,而革兰氏阳性菌的脂壁酸则通过识别TLR-2,最终导致炎症级联反应放大,促进促炎性细胞因子和急性期蛋白质的合成^[8]。与革兰氏阳性菌相比,革兰氏阴性

菌感染可明显增加肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(Interleukin, IL)-1、IL-6、IL-10和IL-8等炎症因子的释放,部分解释了革兰氏阴性菌感染患者血清PCT水平显著升高的原因。因此,PCT有助于早期预判BSI的病原菌类型;BSI危重症患者在一定情况下可根据其血清PCT水平制订早期抗感染治疗方案,但仍须结合血培养结果进一步调整。此外,本研究结果也提示,单纯性真菌感染患者血清PCT水平较低。Charles PE等^[9]报道,PCT可准确鉴别危重症患者的细菌性菌血症和真菌性菌血症,低PCT水平是诊断真菌菌血症的独立预测因素,这与本研究所获得的结果较为接近。

有研究证明,PCT对BSI的诊断及预测价值优于CRP^[10-12],本研究也获得了相似结果。ROC曲线分析结果显示,PCT在鉴别血培养阳性与阴性方面明显优于CRP[PCT的AUROC(0.789)>CRP的AUROC(0.629)],优化PCT截断值为1.2 ng/ml,其敏感度和特异度分别为79.7%和72.0%,其他的研究也报道了类似的PCT截断值^[11,13]。当CRP以81.4 mg/L作为截断值时,其敏感度和特异度分别为74.3%和49.2%,提示尽管CRP也具有较高灵敏度,但其特异度相对较低,容易出现假阳性结果。也有学者试图确定PCT预测血培养的截断值,但研究结果存在一定差别。Hattori T等^[2]认为,对成人患者较优的截断值是0.9 ng/ml,其阳性预测值和阴性预测值分别为24.5%和94.6%。而在本研究中,当PCT截断值为1.2 ng/ml,PCT对血培养结果的阳性预测值和阴性预测值分别为56.6%和86.1%,这不仅具有较高的阴性预测值,同时也具有相对较高的阳性预测值。因此,当患者PCT水平<1.2 ng/ml时,基本可排除ICU发热患者疑似的BSI。但值得注意的是,因在本研究中PCT的阴性预测值尚未达到100%,所以在临床实践中,应将PCT水平检测结果与患者临床症状及其他指标相结合,综合判断患者是否为BSI。同时,本研究进一步比较了PCT和CRP区分血培养污染和血培养阳性的效能,结果显示,PCT能有效区分血培养污染与血培养阳性,且区分效能明显高于CRP[PCT的AUROC(0.805)>CRP的AUROC(0.673)]。当血培养结果为皮肤正常菌群且PCT<0.5 ng/ml,血培养污染的可能性较大。由此可见,PCT能辅助早期抗感染治疗决策的制订,有助于减少抗菌药物的不合理使用。

综上所述,PCT是一种特异性高的感染相关生物标记物,有助于ICU发热患者BSI的临床诊断以及血培养结果的判定,监测其血清PCT水平可指导BSI患者早期经验性抗感染治疗。本研究评价了PCT在区分血培养污染和非菌血症以及鉴别不同种类病原菌感染中的作用,但由于存在样本量较少、采用回顾性方法和部分患者标本送检前抗菌药物使用信息缺失等不足,使得本研究结果可能存有一定的偏倚,有待后续更深入的研究。

参考文献

[1] Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Acquired blo-

odstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality[J]. *Crit Care*, 2011, doi: 10.1186/cc10114.

- [2] Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(1):43.
- [3] 中华医学会检验医学分会. 临床微生物学血培养操作规范[J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(2): 124.
- [4] 张彦东, 黄思超, 钟劲松. 感染生物标记物及其在指导抗菌药物合理使用中的研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(34):3244.
- [5] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2):206.
- [6] Llewelyn M, Cohen J, International Sepsis Forum. Diagnosis of infection in sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(1):S10.
- [7] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4):609.
- [8] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(3):527.
- [9] Charles PE, Dalle F, Aho S, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(10):1577.
- [10] Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10(7):628.
- [11] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(2):276.
- [12] Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature [J]. *Infection*, 2008, 36(5):396.
- [13] Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(21/22):1731.

(收稿日期:2016-05-13 修回日期:2016-06-12)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅