

降钙素原(PCT)在脓毒症临床诊断治疗中 作用的研究进展

慕婉晴(综述) 周燕南 胡延妍 陈 遥 姚晨玲[△](审校) 顾国嵘

(复旦大学附属中山医院急诊科 上海 200032)

【摘要】 脓毒症是指机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,并可导致脓毒性休克(脓毒症合并出现严重的循环障碍和细胞代谢紊乱),其死亡风险较单纯脓毒症显著升高,已成为全球人类十大死因之一,且为重症监护室患者常见并发症和死亡原因。因此,对脓毒症的早期鉴别诊断、合理抗生素治疗是决定患者预后的关键。降钙素原(procalcitonin,PCT)是降钙素的前体物质,在健康人血中浓度很低。当全身性细菌感染时,血中PCT水平迅速升高,且其升高程度与疾病严重程度相关。这一特点使得PCT可作为脓毒症或脓毒性休克诊断的血清标志物之一,并较传统血清标志物(C反应蛋白等)灵敏度高、特异性好。而动态监测PCT水平可反映机体对抗生素治疗的敏感性,并进一步指导抗生素治疗的疗程。本文总结了PCT在早期诊断脓毒症和指导抗生素治疗中的临床应用价值。PCT可以作为早期诊断脓毒症的良好指标,并可用于评估患者病情严重程度、进一步指导抗生素治疗、减少抗生素耐药与缩短疗程。单一的PCT指标在检测准确性和应用范围上仍有一定局限,PCT与其他生物标志物组合作为更可靠的诊断和治疗指标是未来的发展前景。

【关键词】 降钙素原(PCT); 脓毒症; 抗生素治疗; 诊断标志物

【中图分类号】 R446 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.018

The clinical research progress of procalcitonin (PCT) in the diagnosis and treatment of sepsis

MU Wan-qing, ZHOU Yan-nan, HU Yan-yan, CHEN Yao, YAO Chen-ling[△], GU Guo-rong

(Department of Emergency, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Sepsis is whole body inflammation in response to microbial infection, which leads to life-threatening organ dysfunction. It can also lead to sepsis shock (sepsis with circulatory disorder and cell metabolic disorder), the death risk of which increased obviously, and has become one of the world's ten causes of human death. It is becoming a frequent complication of the patients in the intensive care unit. Therefore, the early and differential diagnosis and rational antibiotic treatment are the key factors to determine the prognosis of sepsis. Procalcitonin (PCT), a precursor of calcitonin, is very low in the blood of healthy people. In the case of systemic bacterial infection, the level of PCT in the blood increases rapidly, and the degree of its elevation is associated with the severity of the disease. This feature enables PCT to be one of the serum bio-markers for sepsis or septic shock and is more sensitive and specific than traditional bio-markers (C reactive protein). The dynamic monitoring of PCT can reflect the body sensitivity to the antibiotic treatment and guide the course of it. This article summarizes

the clinical value of PCT in early diagnosis of sepsis and guiding the antibiotic treatment of sepsis. PCT may be a good indicator for early diagnosis of sepsis. It can also assess the severity of sepsis, guide the treatment of antibiotics, reduce antibiotic resistance and shorten the course of treatment. The single PCT index still has some limitations in the accuracy and application scope. The combination of PCT and other biomarkers as a more reliable diagnostic and therapeutic index is the development prospect in the future.

【Key words】 procalcitonin (PCT); sepsis; antibiotic therapy; diagnostic marker

* This work was supported by the Key Developing Disciplines of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2016ZB0202).

人类对抗病原体的入侵是通过免疫系统的免疫防御机制来完成。而炎症反应是病原体入侵时的主要反应,其所导致的严重全身性疾病即为脓毒症。发生脓毒症时,病原微生物侵入血液,释放各种毒性因子,并随血液播散至全身。这些因子能刺激内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞等分泌内源性介质,进一步损害宿主的组织和器官^[1]。全世界每年至少有1 800万例脓毒症,死亡率为30%~50%^[2]。脓毒症的临床表现有心动过速、呼吸急促、发热、白细胞升高等。严重脓毒症常伴随至少一个器官血流灌注不足或功能障碍。脓毒症并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)或低血压时称为脓毒性休克,其更为凶险,可影响所有的器官。因此,早期诊断和及时有效的抗生素治疗是存活的关键。白细胞数、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和IL-6是用于诊断脓毒症的生物学指标。当发生脓毒症时,其水平均升高。但它们的缺点是敏感度和特异性不足^[3],难以作为诊断标志物。而血培养是诊断脓毒症的金标准^[4],它可分离、鉴定病原体,并测试抗菌药物的敏感性,但血培养的缺点是周期长、时间延迟,不利于早期诊断和治疗。而降钙素原(procalcitonin, PCT)作为血清生物标志物,其在短时间内迅速上升。且当患者对治疗反应效果好时,PCT比CRP更快地恢复到正常水平范围^[5],这使它更好地指导脓毒症的临床诊断。

PCT的起源和生物学特性 PCT是一种无激素活性的糖蛋白,由116个氨基酸组成。在健康个体中,PCT由甲状腺的滤泡旁细胞(C细胞)以及肺

和小肠的神经内分泌细胞分泌,它进一步被修饰为116个氨基酸的PCT。最终转变有活性的降钙素,并与机体的钙、磷代谢平衡有关。正常情况下,PCT都转化为降钙素,因此健康受试者的PCT水平很低(0.05 ng/mL)。1993年,Assicot等^[6]发现血清中PCT含量与感染性疾病密切相关,并指出PCT可作为人体细菌性感染的血清标志物。在炎症过程中,PCT主要由两个替代机制产生:脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或其他毒性代谢产物诱导的直接通路和各种炎症介质如IL-6、TNF- α 等诱导的间接通路。在全身炎症反应,尤其是细菌感染导致的炎症反应时,通过以上两种替代途径诱导,在甲状腺外的器官和组织细胞中(如肝、肺、肾、脂肪以及肌肉等)产生大量PCT并抑制其分解为降钙素,使得PCT释放入血,血中PCT水平显著增高。

PCT指导脓毒症的临床诊断 在严重细菌感染或脓毒症时,PCT比其他炎症因子出现得早,在2~6 h内显著升高,在6~24 h达到峰值^[7],半衰期25~30 h。也就是说,如果炎症反应或感染控制,PCT浓度每天下降一半。且炎症时PCT的升高不伴有降钙素的升高以及血钙浓度下降。PCT的以上特点使得其可作为早期快速识别脓毒症的标志物。PCT升高程度取决于机体发生炎症的范围和严重程度,有利于指导临床治疗和监测抗生素治疗效果。Muller等^[8]对社区获得性肺炎患者进行了研究,证明血清PCT浓度可以区分细菌或病毒性病原体。有研究也证实^[9],当病毒感染机体时,即使是严重的全身性感染,PCT水平也在正常范围内或仅有轻微增高,且它在某些自身免疫性疾病时无明显升高,这点优于其他急性时相的炎症标志物(如CRP、TNF、IL-1、IL-6等)。一项国外的对成人脓

毒症患者的 Meta 分析结果显示,推荐在脓毒症患者中动态监测 PCT,且 PCT 浓度升高与脓毒症患者的死亡率密切相关^[10]。Muller 等^[11]对重症患者进行了一项研究,比较血浆降钙素前体、CRP、IL-6 和乳酸的浓度对脓毒症诊断的价值。在疾病不同阶段(全身炎症反应综合征、脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克时)分别采集血液样本,结果血清 PCT、CRP、IL-6 和乳酸浓度随病情加重而升高。其中,根据受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析,认为 PCT 是诊断脓毒症最可靠的指标,其灵敏度为 89%,特异性为 94%。Nargis 等^[12]比较 PCT 与传统炎症指标 CRP 的效用价值,他们在 73 位 ICU 患者上同时监测 PCT 和 CRP,之后根据美国胸科医师学院标准研究组制定的标准,75%例在临床表现为 SIRS,结果显示 PCT 的诊断准确率为 75%、特异性为 72%、敏感性为 76%,从而得出结论 PCT 在鉴别和评估脓毒症严重程度方面优于 CRP。以上多项研究均证明 PCT 作为一种生物标志物,在诊断脓毒症和脓毒性休克中的临床应用价值^[13]。

此外,PCT 还可作为抗菌药物管理的有用工具,可以避免抗生素滥用,并对疑似脓毒症患者进行目标导向治疗。鉴于以上优点,2001 年,PCT 被列为脓毒症诊断的指标之一。现在 PCT 作为一个可靠的炎症指标已广泛应用于临床,在细菌性感染的早期诊断、脓毒症、心力衰竭和肺部感染的鉴别诊断,判断病情严重程度、预后、评价抗感染疗效、指导抗菌药物应用等方面均有较高的临床价值。

PCT 指导脓毒症的抗生素治疗 抗生素的使用开始于 20 世纪中叶,随后抗生素的滥用和过度使用引发了世界范围内的灾难,即抗生素耐药。合理使用抗生素在临床治疗中非常重要。进行抗生素管理有利于控制不必要的处方,确保治疗效率,并提高患者的用药安全。而不当的使用药物会导致患者抗生素耐药性的发生发展^[14]。因此,临床治疗应减少盲目用药,避免继发感染对抗生素的影响,从而阻止耐药的发生。

对于脓毒症的抗生素治疗,2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南^[15](以下简称指南)推荐,在识别脓毒症后 1h 内静脉给予抗生素治疗,并推荐使用经验性广谱治疗(一种或更多),以期覆盖所有可能的病原体。指南同时以低证据质量的弱推荐提出,建议检测 PCT 水平,有助于缩短脓毒症患者抗

生素使用疗程。且对于初始怀疑脓毒症,之后感染证据却不足的患者,建议 PCT 水平可作为终止经验性抗生素使用的证据。由此发现,PCT 作为血清标志物,在指导脓毒症的抗生素治疗方面有着重要作用。指南^[15]同时指出对于导致脓毒症和脓毒症休克的大多数严重感染,抗生素 7~10 天的疗程是足够的,而对于某些临床改善缓慢、感染源难以控制、金黄色葡萄球菌相关菌血症、某些真菌及病毒感染,以及中性粒细胞减少症在内的免疫缺陷者,抗生素治疗疗程应延长。因此抗生素使用疗程的具体标准尚不明确,需要动态监测血液情况指导临床治疗及评价预后。

根据指南推荐,并综合分析所有炎症反应的生物学标志物,PCT 应该是最好的选择。研究发现^[16],当 PCT 下降高于 80%~90% 或 PCT < 0.25 ng/mL 时,停止应用抗生素,可减少细菌耐药性的发生,并且不延长住院时间、入院 28 天内死亡率等。故目前血清 PCT < 0.25 ng/mL 时抗生素停用的参考指征。Stolz 等^[17]在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)加重期的患者中,评估与标准抗生素治疗相比,PCT 指导抗生素治疗的安全性和疗效。结果显示,相比于标准治疗,PCT 指导治疗可减少抗生素暴露(RR = 0.56,95%CI:0.43~0.73, $P < 0.0001$),并且可在未来 6 个月内持续减少总的抗生素暴露(RR = 0.76,95%CI:0.64~0.92, $P = 0.004$)。一项对怀疑为早期脓毒症新生儿多中心随机对照实验显示,PCT 指导抗生素治疗可有效缩短疗程,并优于传统经验治疗^[18]。一项对外科重症监护室(intensive care unit,ICU)中严重脓毒症患者进行的研究^[19],将患者分为 PCT 指导治疗组和对照组,先对所有患者进行病因治疗,当感染症状改善,PCT 水平下降到初始值 35%时,在 PCT 指导治疗组的患者中停止使用抗生素,对照组用经验性治疗。结果发现,PCT 指导组患者减少了抗生素的应用和治疗费用。Prkno 等^[20]综合分析多项临床试验,并比较 PCT 指导抗生素治疗与标准治疗在院内死亡率、抗生素疗程和入 ICU 时间等方面的差异。值得注意的是,PCT 指导抗生素治疗不能减少病死率,但对减少抗生素治疗周期具有影响^[21]。综上所述,推荐动态监测血清 PCT 水平指导临床抗生素治疗。在同等其他治疗基础上,PCT 指导治疗可减少患者抗生素的暴露,减少细菌耐药性发生,并缩短住院时

间,从而进一步减轻患者医疗费用^[22]。

目前,国际上已基本确立了 PCT 指导抗生素治疗的具体流程^[23]:正常血清 PCT ≤ 0.05 ng/mL,当 PCT 为 0.05~0.5 ng/mL,提示局部细菌感染,此阶段可通过 PCT 水平指导治疗。PCT < 0.1 ng/mL,强烈建议停止抗生素治疗;0.1 ng/mL $< \text{PCT} \leq 0.25$ ng/mL,建议停用抗生素;0.25 ng/mL $< \text{PCT} \leq 0.5$ ng/mL 或 PCT 下降 $\geq 80\%$ 的峰值时,可以考虑减少抗生素;PCT ≥ 0.50 ng/mL,且 PCT 下降 $< 80\%$ 的峰值时,建议使用抗生素,可以采取降阶梯治疗(由原来的多种抗生素联合应用减为一种)。PCT > 0.50 ng/mL,且 PCT 高于峰值水平,提示原方案无效或不明显,需要更换抗生素种类或治疗方案。当 0.5 ng/mL $< \text{PCT} \leq 2$ ng/mL 时,提示为脓毒症、中度全身炎症反应,有高度器官功能紊乱风险。当 2 ng/mL $< \text{PCT} \leq 10$ ng/mL 时,提示为严重脓毒症,常伴器官功能障碍,有死亡风险。当 PCT > 10 ng/mL 时,提示脓毒症休克,常伴器官功能衰竭,有高度死亡风险。

动态监测 PCT 水平有助于判断脓毒症患者的预后。经过有效抗感染治疗,脓症患者 24 h 血中 PCT 水平可降低 50%。PCT 降低程度与存活率升高成正相关,PCT 水平持续增高或居高不下则提示预后不良。

PCT 指导脓毒症治疗的局限性与前景 PCT 具有敏感度高、特异性好、操作简单、结果准确快速等优点,许多研究也展示了 PCT 在医学领域的广泛应用。但在选择 PCT 作为诊断标志物之前,我们必须了解它的局限性。

单纯 PCT 升高不一定代表细菌感染。我们机体的固有免疫系统,通过免疫细胞表面的“模块识别受体”(pattern recognition receptors, PRRs)去识别病原体携带的特定分子片段,即“病原相关分子模块”(pathogens-associated molecular patterns, PAMPs),像钥匙与锁的配对,从而识别病原体。通过免疫细胞的信号传导,释放出促炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-8 等),引起全身炎症反应,导致 PCT 升高。因此细菌的 PAMPs 是炎症启动、PCT 升高的关键。而线粒体是除细胞核外,唯一拥有 DNA 的细胞器,且与细菌的基因相似度很高。在细胞坏死后线粒体破裂,释放出与 PAMPs 非常相似的物质,叫做“损伤相关分子模块”(damage-associated molecular patterns, DAMPs),这些 DAMPs 也能够

被 PRRs 识别,引起类似的严重感染或脓毒症的发生,也可导致 PCT 升高。因此,严重创伤、大手术、烧伤等非感染性炎症反应,会导致机体释放大量的 DAMPs,引起 PCT 升高^[24]。综上,PAMPs (感染性因素)和 DAMPs (非感染性创伤因素)都会引起全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和 PCT 的升高。对于休克,感染性休克(PAMPs 因素)与非感染性休克(DAMPs 因素)在 PCT < 36 ng/mL 范围内重叠,也就是说,在 PCT 低于 36 ng/mL 时,不能区分是否是感染导致的休克。PCT 的“绝对数值”并不能直接诊断感染,但 PCT 的动态变化(升高)可更准确的反映感染的存在,因为创伤性因素是一次性的,在 DAMPs 不再增多的情况下,PCT 的升高通常说明是 PAMPs 因素的变化。此外如前所述,PCT 由甲状腺的滤泡旁细胞(C 细胞)以及肺和小肠的神经内分泌细胞分泌。因此,这些部位的神经内分泌肿瘤也会使 PCT 升高。以下为临床常见的 PCT 升高的原因:(1)神经内分泌肿瘤(甲状腺髓样癌,小细胞肺癌,类癌综合征);(2)非感染性全身炎症(吸入性肺炎,胰腺炎,热休克肠系膜血管栓塞);(3)严重感染(细菌性,全身病毒性,寄生虫);(4)脓毒血症(脓毒性休克);(5)创伤(烧伤,机械性损伤,外科手术)。

PCT 作为早期诊断脓毒症的生物标志物,其不能直接识别致病菌,需进一步培养和革兰染色确定细菌型。在治疗方面,老年脓毒症或脓毒性休克患者病情重、营养状况差,对刺激的反应性降低,也可能导致其 PCT 水平不高反而降低。而患者基础疾病状态,如病毒感染、肿瘤、慢性炎症、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、肝脏疾病等,都可能影响 PCT 的检测结果。因此,单独依靠 PCT 来指导脓毒症抗生素治疗仍有一定局限性。目前临床上在诊断脓毒症和鉴别细菌与非细菌感染等实际应用中,生物标志物组合可能更可靠^[25]。未来通过联合 PCT 与其他炎症指标来早期诊断脓毒症并指导其抗生素治疗将会更权威。

结语 PCT 作为一种新的感染性炎症指标已被广泛应用于临床,与其他传统标志物相比,其有更广泛的前景。PCT 可作为脓毒症或脓毒性休克早期诊断的血清标志物之一,并较传统的血清标志物灵敏度高、特异性好。鉴于感染性因素和非感染性创伤因素都可能引起全身炎症反应和 PCT 的升高。因此,动态监测血浆 PCT 浓度的变化,准确反映感染的存在,并对指导脓毒症的抗生素治疗有重要意

义。动态监测 PCT 可使抗生素疗程明显缩短,有利于改善病情和预后,避免抗生素滥用,减少抗生素耐药性及相关不良反应的发生。最后,通过动态监测 PCT 水平可评估病情,减少住院时间,降低医疗费用,减轻了患者的经济负担。

参 考 文 献

- [1] RIMMELE T, PAYEN D, CANTALUPPI V, *et al.* Immune cell phenotype and function in sepsis[J]. *Shock*, 2016, 45(3): 282 - 291.
- [2] SLADE E, TAMBER PS, VINCENT JL. The Surviving Sepsis Campaign; raising awareness to reduce mortality [J]. *Crit Care*, 2003, 7(1): 1 - 2.
- [3] CHAUDHRY H, ZHOU J, ZHONG Y, *et al.* Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis[J]. *In Vivo*, 2013, 6(27): 669 - 684.
- [4] ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303 - 1310.
- [5] STANDAGE SW, WONG HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(1): 71 - 79.
- [6] 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.
- [7] VIJAYAN AL, VANIMAYA, RAVINDRAN S, *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy[J]. *J Intensive Care*, 2017, 5: 51.
- [8] MULLER B, HARBARTH S, STOLZ D, *et al.* Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 10.
- [9] ALKHOLI UM, ABD AN, ABD EA, *et al.* Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis[J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3(1): 14 - 18.
- [10] LIU D, SU L, HAN G, *et al.* Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e129450.
- [11] MULLER B, BECKER KL, SCHACHINGER H, *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(4): 977 - 983.
- [12] 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.
- [13] ENGUIX-ARMADA A, ESCOBAR-CONESA R, LA TORRE AG, *et al.* Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 163 - 168 (54).
- [14] FRIIDKIN S, BAGGS J, FAGAN R, *et al.* Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(9): 194 - 200.
- [15] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign; International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Intensive care medicine*, 2017(43): 304 - 377.
- [16] JIWAJI Z, BRADY S, MCINTYRE LA, *et al.* Emergency department management of early sepsis: a national survey of emergency medicine and intensive care consultants [J]. *Emerg Med J*, 2014, 31(12): 1000 - 1005.
- [17] 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.
- [18] STOCKER M, VAN HERK W, EL H S, *et al.* Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIns) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 871 - 881.
- [19] 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(2): 221 - 226.
- [20] PRKNO A, WACKER C, BRUNKHORST FM, *et al.* Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. [J]. *Critical Care*, 2013(17): 1-11.
- [21] 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.
- [22] KIP MM, KUSTERS R, IJZERMAN MJ, *et al.* A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis [J]. *J Med Econ*, 2015, 18(11): 944 - 953.
- [23] SCHUETZ P, ALBRICH W, MUELLER B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future [J]. *BMC Medicine*, 2011, 1(9): 107.
- [24] EMAMI-RAZAVI S H, MOHAMMADI A, ALIBAKHSHI A, *et al.* Incidence of post-operative sepsis and role of charlson co-morbidity score for predicting postoperative sepsis. [J]. *Acta Medica Iranica*, 2016, 5(54): 318 - 322.
- [25] CAKIR MO, YAKUPOGLU S, BENZONANA N, *et al.* Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis [J]. *Burns*, 2014, 40(4): 664 - 669.

(收稿日期: 2017-12-09; 编辑: 王蔚)