

## 基于降钙素原水平的抗菌药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重临床价值的系统评价

徐晓涵, 应颖秋, 翟所迪\*

北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

**【摘要】目的** 探索基于降钙素原(PCT)水平应用抗菌药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)的临床价值。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library数据库。由2名评价员根据纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价,数据采用RevMan 5.3进行Meta分析。**结果** 共纳入21个随机对照研究,合计2784例患者。分析结果显示:与常规经验治疗相比,基于PCT水平应用抗菌药物治疗AECOPD的患者抗菌药物使用率( $RR=0.68$ ,  $95\%CI: 0.61 \sim 0.76$ ,  $P<0.05$ )、抗菌药物使用疗程( $MD=-3.02$ ,  $95\%CI: -3.81 \sim -2.22$ ,  $P<0.05$ )和住院时间( $MD=-2.25$ ,  $95\%CI: -3.35 \sim -1.15$ ,  $P<0.05$ )减少,差异有统计学意义;临床有效率、再入院率、再次急性加重率、死亡率和重症监护病房入住率等方面,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 与常规经验治疗相比,基于PCT水平应用抗菌药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重可以明显减少抗菌药物使用和缩短抗菌药物疗程,安全性、有效性相当。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病急性加重;降钙素原;抗菌药物;Meta分析

**【中图分类号】** R562.1;R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)07-0031-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.008

## Procalcitonin guided antibiotics therapy in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis

XU Xiao-han, YIN Ying-qiu, ZHAI Suo-di \*

Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of procalcitonin guided antibiotic therapy in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to provide evidence for clinical practice. **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane Library database were searched. The data was screened, extracted, and reviewed by two researchers independently according to the inclusion and exclusion criteria. The meta-analysis was used RevMan 5.3 software. **Results** A total of 21 randomized controlled trial (RCTs) involving 2784 patients were included. Compared with standard treatment group, the antibiotic prescription rate ( $RR=0.68$ ,  $95\%CI: 0.61 \sim 0.76$ ,  $P<0.05$ ), the time of antibiotic using ( $MD=-3.02$ ,  $95\%CI: -3.81 \sim -2.22$ ,  $P<0.05$ ), and length of stay ( $MD=-2.25$ ,  $95\%CI: -3.35 \sim -1.15$ ,  $P<0.05$ ) in patients with AECOPD were significantly reduced. There was no significant difference in clinical effective rate, re-admission rate, acute exacerbation rate, mortality, and ICU occupancy rate. **Conclusion** Compared with the conventional experience treatment, the application of antibiotics based on PCT level in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease can significantly reduce the use of antibiotics and shorten the course of antimicrobial treatment, with the same safety and effectiveness.

**【Key words】** acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; procalcitonin; antibiotic; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种严重危害人

类健康的常见病、多发病<sup>[1]</sup>。我国20岁及以上人群慢阻肺患病率为8.6%,40岁及以上约近亿人患病<sup>[2]</sup>。

\*通信作者:翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢阻肺患者死亡的重要原因,也是最主要的直接医疗成本<sup>[1,3]</sup>。其发生与多种因素有关,78%的AECOPD是由呼吸道感染导致,其中细菌感染约占50%,但却有85%的患者接受了抗菌药物治疗<sup>[4]</sup>。抗菌药物滥用增加了细菌耐药性、医疗负担以及药物相关不良反应。因此,合理使用抗菌药物对AECOPD患者至关重要。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种炎性标志物,在细菌感染状态下,PCT水平与感染严重程度呈正相关,感染控制后PCT水平会很快降至正常<sup>[5]</sup>。病毒感染时PCT水平相对较低<sup>[6]</sup>。2019年全球慢性阻塞性肺病防治倡议指南(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>[7]</sup>指出:相对于C反应蛋白,PCT对细菌感染的指示作用更加灵敏可靠,但并未明确推荐PCT水平作为应用抗菌药物的指标。本研究在检索国内外关于PCT水平作为AECOPD使用抗菌药物指标的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)的基础上,采用系统评价的方法探索基于PCT水平应用抗菌药物与常规治疗相比对于AECOPD患者临床结局的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究纳入国内外基于PCT水平作为AECOPD应用抗菌药物指标的RCT文献。纳入标准为①研究对象:AECOPD患者,其中COPD临床诊断符合《2019年GOLD慢性阻塞性肺疾病全球倡议指南》<sup>[7]</sup>和《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013年修订版)<sup>[8]</sup>且均为急性加重期;②干预措施:基于PCT水平应用抗菌药物治疗;③对照措施:常规抗菌药物治疗;④结局指标:抗菌药物使用率、抗菌药物使用疗程、临床治愈率;住院时间、再入院率、再次急性加重率、死亡率、重症监护病房(intensive care unit, ICU)入住率。⑤研究类型:RCT。排除标准:①非RCT研究;②重复发表的研究;③语言非中、英文研究;④未发表在2018年中国科技论文统计源收录期刊的中文研究;⑤数据不全且联系作者无法获取数据的研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索方法** 计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library英文数据库。主题词结合自由词检索,英文检索词包括procalcitonin、antibiotic;检索中国知网、万方数据库和中国生物医学文摘数据库中文数据库,以降钙素原、PCT、抗菌药物、慢性阻塞性肺疾病急性加重为关键词检索。检索时间截至2019年8月。同时,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。

**1.2.2 资料提取与质量评价** 2名研究者独立按纳入、排除标准进行文献筛选并交叉核对,若遇分歧,则通过讨论或咨询第三方协助判断。之后按设计好的资料提取表独立提取以下信息:研究基本信息(作者、研究年份、研究设计、PCT指导策略)、结局指标(抗菌药物使用率、抗菌药物使用疗程、临床治愈率、住院时间、再入院率、再次急性加重率、死亡率、ICU入住率、死亡率)等,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。2名研究者采用Cochrane偏倚评价量表<sup>[9]</sup>独立评价纳入研究的方法学质量。

### 1.3 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料用相对危险度(RR)为效应分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,各效应量均给出95%CI,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。异质性分析采用 $\chi^2$ 检验,若各研究之间存在异质性( $I^2 \geq 50\%$ ,  $P < 0.1$ ),则分析异质性原因,如为临床异质性,则采用亚组分析消除异质性或敏感性分析,或只进行描述性分析;如果无临床异质性而仅有统计学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究的基本特征

初检出7245项研究,剔除2928项重复发表的研究后,再剔除4198项不相关的研究,进一步阅读全文剔除98项研究,最终纳入21项RCT研究<sup>[10-30]</sup>,共2784例患者。其中有19项RCT<sup>[10-12,14,16-30]</sup>研究针对AECOPD患者,另有3项RCT<sup>[11,13,15]</sup>纳入了呼吸道感染患者,本文仅涉及其AECOPD的亚组数据。研究基本特征详见表1。

表1 纳入研究的基本特征

作者及年份	国家	研究类型	患者来源	例数(PCT/对照)	基于PCT水平的抗菌药物应用方案	结局指标
Christ-Crain 2004 <sup>[10]</sup>	瑞士	RCT, 单中心	急诊	29/31	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; 0.25~0.5 ng/mL, 推荐使用抗菌药物; PCT>0.5 ng/mL, 强推荐使用抗菌药物	①②④⑤ ⑥⑦⑧
Corti 2016 <sup>[11]</sup>	丹麦	RCT, 单中心	急诊	62/58	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; 0.25~0.5 ng/mL, 推荐使用抗菌药物; PCT>0.5 ng/mL, 强推荐使用抗菌药物	①②④⑤ ⑥⑦⑧
Daubin 2018 <sup>[12]</sup>	法国	RCT, 多中心	ICU	151/151	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 可考虑使用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物; <0.1 ng/mL 或下降峰值的90%, 停止使用抗菌药物	②⑦
Kristoffe-rsen 2009 <sup>[13]</sup>	丹麦	RCT, 多中心	病房	28/32	PCT<0.25 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.25~0.5 ng/mL, 结合临床症状使用抗菌药物; >0.5 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①④⑦
Nangia 2012 <sup>[14]</sup>	印度	RCT, 单中心	未说明	50/50	未说明	②④⑦
Schuetz 2009 <sup>[15]</sup>	瑞士	RCT, 多中心	急诊	115/113	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; 0.25~0.5 ng/mL, 推荐使用抗菌药物; >0.5 ng/mL, 强推荐使用抗菌药物	①④
Stolz 2007 <sup>[16]</sup>	瑞士	RCT, 单中心	急诊	102/106	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①③④⑤ ⑥⑦⑧
Verduri 2015 <sup>[17]</sup>	意大利	RCT, 多中心	病房	88/90	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①③④⑤ ⑥⑦⑧
Wang 2016 <sup>[18]</sup>	中国	RCT, 单中心	未说明	96/95	PCT<0.1 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物	②③④⑤ ⑥⑦
曾雪峰 2010 <sup>[19]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	24/28	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐应用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	③④⑦
丁海波 2012 <sup>[20]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	40/32	PCT<0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; PCT≥0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	②③④⑦
黄颂平 2017 <sup>[21]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	54/50	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐应用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①②③④
李迅 2016 <sup>[22]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	29/32	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐应用抗菌药物; >0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	③④⑥
刘盛盛 2015 <sup>[23]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	52/56	PCT<0.1 ng/mL, 不使用抗菌药物; 0.1~0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; 0.25~0.5 ng/mL, 推荐使用抗菌药物; >0.5 ng/mL, 强推荐使用抗菌药物	①③④ ⑥⑦
龙威 2008 <sup>[24]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	118/117	PCT<0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; ≥0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	②③④ ⑥⑦
王同 2014 <sup>[25]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	120/120	PCT<0.1 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物	①②③④
王巍 2015 <sup>[26]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	53/53	PCT<0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; T≥0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①②③ ④⑦
吴华家 2016 <sup>[27]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	40/40	PCT<0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; 0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①④
谢岚 2013 <sup>[28]</sup>	中国	RCT, 单中心	病房	48/48	PCT<0.25 ng/mL, 不推荐使用抗菌药物; ≥0.25 ng/mL, 推荐使用抗菌药物	①③④⑦

续表1 纳入研究的基本特征

作者及年份	国家	研究类型	患者来源	例数(PCT/对照)	基于PCT水平的抗菌药物应用方案	结局指标
张海红 2017 <sup>[29]</sup>	中国	RCT,多中心	病房	60/60	PCT<0.25 ng/mL,不推荐使用抗菌药物;0.25 ng/mL,推荐使用抗菌药物	①②
张金龙 2014 <sup>[30]</sup>	中国	RCT,单中心	病房	32/31	PCT<0.25 ng/mL,不推荐使用抗菌药物;≥0.25 ng/mL,推荐使用抗菌药物	②③④

注:RCT表示随机对照研究;PCT为降钙素原;①表示抗菌药物使用率;②表示抗菌药物使用疗程;③表示临床治愈率;④表示住院时间;⑤表示再入院率;⑥表示再次急性加重率;⑦表示死亡率;⑧表示ICU入住率

大多研究的PCT指导方案为:入院时PCT<0.25 ng/mL,则不推荐使用。当PCT≥0.25 ng/mL时,推荐使用抗菌药物,后若PCT下降到0.25 ng/mL以下或下降80%则停止抗菌药物的应用。1项RCT研究<sup>[21]</sup>有长达1年的随访,5项RCT研究<sup>[10,16-17,23,29]</sup>有长达6个月的随访,另外4项RCT研究<sup>[11,14-15,18]</sup>有28~42 d的随访,其余研究<sup>[12-13,19-20,22,24-28,30]</sup>只观察了患者住院期间的情况。

## 2.2 纳入研究的方法学质量评价

10项研究描述了随机序列的产生,4项研究描述了分配隐藏,所有研究对研究者和受试者施盲属低偏倚风险,20项研究详细叙述了结果数据的情况,所有研究均没有选择性报告偏倚和其他偏倚。

## 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 抗菌药物使用率** 本研究共纳入15项RCT<sup>[10-11,13,15-17,20-21,23-29]</sup>,分析结果显示,基于PCT水平的治疗组的抗菌药物使用率比常规治疗组显著降低( $RR=0.68$ , 95%CI: 0.61~0.76,  $P<0.05$ ),见图1。抗菌药物使用率异质性较大( $I^2=72\%$ ),通过亚组分析剔除研究Verduri 2015<sup>[17]</sup>和Long 2008<sup>[24]</sup>后,得到结论一致但异质性较小的结果( $RR=0.69$ , 95%CI:

0.63~0.75,  $P<0.05$ ,  $I^2=46\%$ )。

**2.3.2 抗菌药物使用疗程** 本研究共纳入12个RCT<sup>[10-12,14-15,18-21,25-26,29]</sup>,Meta分析结果显示,基于PCT水平的治疗组的抗菌药物使用疗程比常规治疗组显著缩短( $MD=-3.02$ , 95%CI: -3.81~-2.22,  $P<0.05$ ),见图2。抗菌药物使用疗程异质性较大( $I^2=84\%$ ),通过亚组分析无法明显降低异质性,对于PCT指导策略按照<0.1 ng/mL, 0.1~0.25 ng/mL和>0.25 ng/mL分级的亚组,2组患者抗菌药物使用疗程差异无统计学意义( $MD=-2.05$ , 95%CI: -6.36~2.26,  $P>0.05$ ,  $I^2=96\%$ )。

**2.3.3 临床治愈率** 共纳入13个RCT<sup>[16-24,26-28,30]</sup>,Meta分析结果显示,基于PCT水平的治疗组与常规治疗组的临床有效率差异无统计学意义( $RR=1.00$ , 95%CI: 0.97~1.04,  $P>0.05$ ),见图3。其余亚组结果不变。

**2.3.4 其他结局指标** 基于PCT水平的治疗组与常规治疗组相比,住院时间( $MD=-2.25$ , 95%CI: -3.35~-1.15,  $P<0.05$ )减少,差异有统计学意义;而再入院率( $RR=1.11$ , 95%CI: 0.82~1.51,  $P>0.05$ )、再次急性加重率( $RR=1.08$ , 95%CI: 0.90~1.29,  $P>$

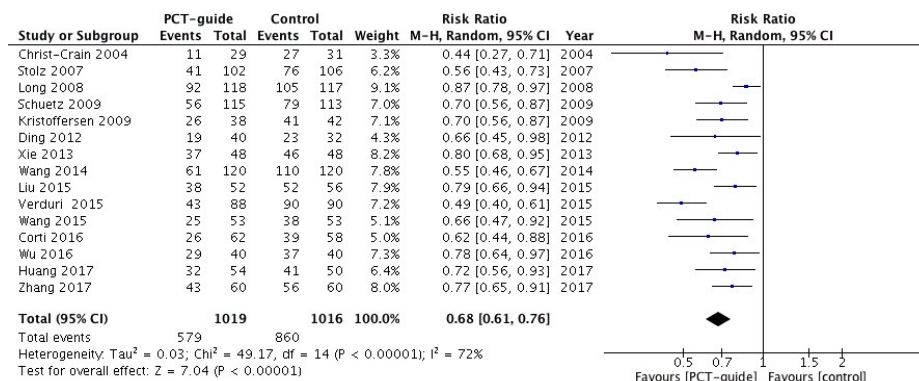


图1 基于PCT水平的治疗组和常规治疗组抗菌药物使用率比较



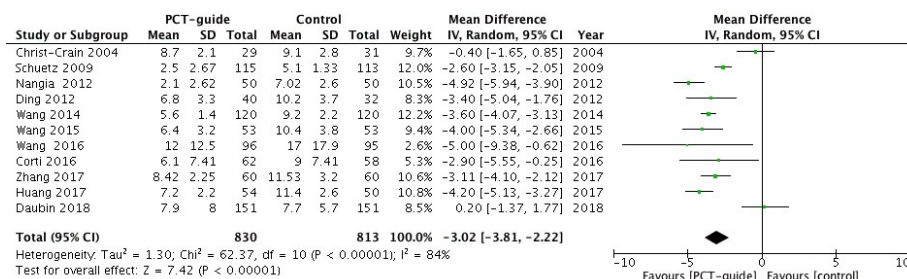


图2 基于PCT水平的治疗组和常规治疗组抗菌药物使用疗程比较

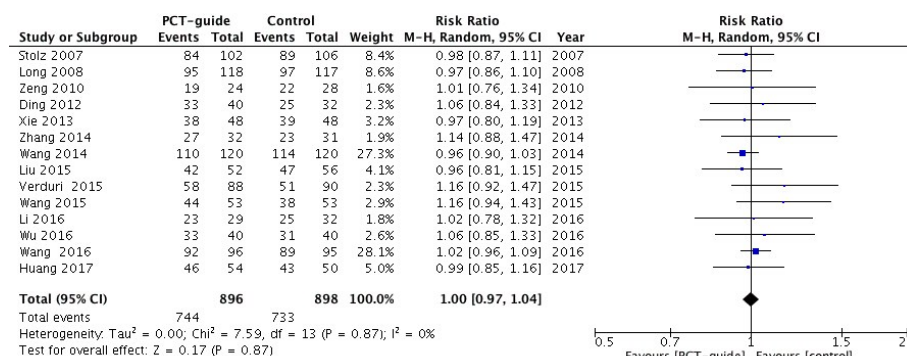


图3 基于PCT水平的治疗组和常规治疗组临床治愈率比较

0.05)、死亡率( $RR=1.05$ , 95% $CI$ : 0.74~1.49,  $P>0.05$ )、ICU 入住率( $RR=0.81$ , 95% $CI$ : 0.36~1.80,  $P>0.05$ )差异均无统计学意义。

### 3 讨论

本研究结果表明,与常规经验治疗相比,基于PCT水平的抗感染治疗可显著减少AECOPD患者的抗菌药物使用率及缩短抗菌药物使用疗程和住院时间,同时获得相似的临床效果,包括临床治愈率、死亡率、ICU入住率等指标。两组患者在再入院率和再次急性加重率方面差异无统计学意义。不良反应相关数据有限,基于PCT水平的治疗组与常规组不良反应发生率不同<sup>[11,15]</sup>。

经济学研究显示:与常规治疗相比,基于PCT水平的治疗组降低了抗菌药物使用率,也缩短了抗菌药物疗程,从而降低了每位患者的总费用<sup>[31]</sup>。

PCT检测需要耗费一定时间,医生在患者入院开立医嘱时无法参考患者PCT水平,常经验性启动抗感染治疗。研究发现对于PCT在0.1~0.25  $\mu\text{g/L}$ 的严重AECOPD患者,接受3 d的抗菌药物治疗与10 d相比,在出院后6个月内再次急性加重率、再入院率、

ICU入住率、肺功能变化( $\Delta\text{FEV}_1$ )、住院时间以及全因死亡率差异均无统计学意义,可将疗程缩短至3 d<sup>[17]</sup>。因此可待患者PCT结果出来后,考虑是否需要抗菌药物治疗以及调整疗程。

本研究较为全面地纳入了目前国内外发表的RCT研究,对基于PCT水平使用抗菌药物治疗AECOPD的临床价值进行了系统评价。本研究有以下的局限性:①仅纳入语言为中文或者英文的研究,可能存在一定的发表偏倚。②基于PCT水平使用抗菌药物的策略不尽一致,导致各研究间存在临床异质性。按不同PCT水平使用策略进行亚组分析,除抗菌药物使用疗程外,其余结局指标的结果均保持一致。对于PCT截断点的选择目前尚有争议,本文纳入的研究大多采取0.25 ng/mL为截断点。

综上所述,基于PCT水平可以安全、合理地调整抗菌药物治疗方案,并缩短抗菌药物疗程。但仍需进一步大规模、设计严谨的随机双盲对照研究来证实上述结论。

### 【参考文献】

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.

- [2] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *China Pulmonary Health Study Group* [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [3] Halbert R J, Natoli J L, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(3): 523-532.
- [4] Lindenauer P K, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(12): 894-903.
- [5] Dandona P, Nix D, Wilson M F, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1605-1608.
- [6] Schuetz P, Bolliger R, Merker M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16:555-564.
- [7] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report [EB/OL]. (2018-12-02) [2019-06-21]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [9] Guyatt G H, Oxman A D, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 407-415.
- [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 (structured abstract) [J/OL]. *Lancet*, 2004. [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0140-6736\(04\)17344-1](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0140-6736(04)17344-1).
- [11] 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.
- [12] Daubin C, Valette X, Thiollère F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study [J]. *Intensive care medicine*, 2018, 44(4): 428-437.
- [13] Kristoffersen K B, Sogaard O S, 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 Micro Biol Infect*, 2009, 15(5): 481-487.
- [14] Nangia V, Gandhi K. Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: a case-control study [J]. *Clin Micro Infect*, 2012, 18: 64.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):1-16.
- [18] Wang J X, Zhang S M, Li X H, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: A prospective randomized controlled trial [J]. *Inter J Infect Dis*, 2016, 48:40-45.
- [19] 曾雪峰, 陈锋, 刘楠, 等. 降钙素原在指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2010(22): 4093-4095.
- [20] 丁海波, 林其昌, 陈公平, 等. 血清降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗菌治疗中的指导作用 [J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(5): 396-398.
- [21] 黄颂平, 许庆华, 蔡志明, 等. 动态检测降钙素原指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗生素使用的探讨 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, (3): 489-492.
- [22] 李迅, 陈长山, 胡义萍, 等. 降钙素原指导慢性阻塞性肺病急性加重期抗菌药物使用的价值 [J]. *安徽医学*, 2016, 37(1): 58-60.
- [23] 刘盛盛, 张妍蓓. 血清降钙素原水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗生素使用的指导价值 [J]. *中国抗生素杂志*, 2015, (06): 459-463.
- [24] 龙威, 邓星奇, 谢娟, 等. 血清降钙素原测定在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的意义 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(9): 974-977.
- [25] 王同, 陈孝谦, 朱孟德, 等. 血清降钙素原检测指导慢性阻塞性肺疾病急性加重抗生素应用的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2014, (18): 2908-2910.
- [26] 王巍, 张章. 血清降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断及评估应用 [J]. *四川医学*, 2015, (6): 851-853.
- [27] 吴华家, 朱冬宁, 鲍俊. 血清降钙素原在慢阻肺急性加重期患者抗感染治疗中的指导作用 [J]. *安徽医学*, 2016, 37(7): 840-842.
- [28] 谢岚, 毛欣, 李建刚, 等. 降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗生素使用中的指导意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(3): 237-239.
- [29] 张海红, 文芸. 血清降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的临床意义 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(6): 732-735.
- [30] 张金龙, 谭亚萍, 敬鸿博, 等. 血清降钙素原对AECOPD抗生素使用的指导价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, (7): 1225-1227, 1228.
- [31] van der M, Marloes E, Mantjes G, et al. Procalcitonin Biomarker Algorithm Reduces Antibiotic Prescriptions, Duration of Therapy, and Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom [J]. *Omic*, 2017, 21(4):232-243.

收稿日期:2019-05-21

本文编辑:杨昕