

脓毒症患儿预后相关危险因素的回溯性研究

王义¹ 张华¹ 唐小晶¹ 李晓娟²

¹ 西安交通大学附属儿童医院 NICU, 西安 710003; ² 西安市未央区张家堡社区卫生服务中心, 西安 710018

通信作者: 李晓娟, Email: 68781909@qq.com

【摘要】 目的 探讨可能影响脓毒症患儿预后的相关危险因素。**方法** 采用回顾性研究方法, 选择2018年1月至2019年5月在西安交通大学附属儿童医院重症医学科收治的28 d~18岁的脓毒症患儿作为研究对象。收集患儿的人口学资料及入院8 h内临床指标; 以28 d病死率为终点事件。比较存活患儿与死亡患儿各指标的差异, 对影响预后的危险因素进行二元 Logistic 回归分析; 并用受试者工作特征曲线(ROC)分析验证相关危险因素对预后的预测价值。**结果** 入选165例脓毒症患儿, 28 d死亡75例, 病死率为45.45%。与存活组比较, 死亡组丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血肌酐(SCr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血乳酸(Lac)、降钙素原(PCT)明显升高[ALT(U/L): 404.99±88.26 比 181.64±35.17, AST(U/L): 453.37±35.37 比 210.69±92.50, SCr(μmol/L): 156.46±105.65 比 54.32±25.46, CK-MB(U/L): 244.86±53.68 比 97.29±19.11, Lac(mmol/L): 5.55±1.66 比 2.49±1.29, PCT(ng/L): 35.55±15.87 比 18.66±4.91, 均 $P<0.01$], 血小板计数(PLT)、血清离子钙浓度(iCa^{2+})明显降低[PLT($\times 10^9/L$): 81.49±29.53 比 165.43±97.81, iCa^{2+} (mmol/L): 0.89±0.16 比 1.84±0.14, 均 $P<0.01$], 而两组间性别、年龄、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血白蛋白(ALB)、血尿素氮(BUN)比较差异均无统计学意义。二元 Logistic 回归分析显示, Lac、SCr、PCT 为影响脓毒症患儿预后的危险因素[优势比(OR)和95%可信区间(95%CI)分别为2.18(1.22~3.09)、2.01(1.00~2.07)、1.14(1.07~1.21), 均 $P<0.01$], PLT、 iCa^{2+} 为保护性因素[OR和95%CI分别为0.95(0.93~0.98)、0.32(0.12~0.42), 均 $P<0.01$]。进一步 ROC 曲线分析显示, Lac、PCT、SCr 均对脓毒症患儿预后具有预测价值, ROC 曲线下面积(AUC)分别为0.881、0.864、0.711(均 $P<0.01$); Lac、SCr、PCT、PLT、 iCa^{2+} 等影响因素联合预测的 AUC 高达0.981, 敏感度为97.6%, 特异度为98.7%。**结论** Lac、PCT、SCr 是影响脓毒症患儿预后的独立危险因素。

【关键词】 脓毒症; 血肌酐; 血乳酸; 降钙素原; 患儿; 预后

基金项目: 陕西省省级重点专科建设项目(2019-377)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200225-00094

A retrospective study on risk factors for prognosis of children with sepsis

Wang Yi¹, Zhang Hua¹, Tang Xiaojing¹, Li Xiaojuan²

¹Department of Neonatal Intensive Care Unit, Xi'an Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, Shaanxi, China; ²Zhangjiapu Community Health Service Center of Weiyang District, Xi'an 710018, Shaanxi, China

Corresponding author: Li Xiaojuan, Email: 68781909@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors that may affect the prognosis of sepsis in children. **Methods** A retrospective study was conducted. Septic children who aged 28 days to 18 years old admitted to the department of critical care medicine of Xi'an Children's Hospital from January 2018 to May 2019 were enrolled. The general demographic data and clinical indicators within 8 hours after admission were collected, and the 28-day mortality was the end point. The differences of the indexes between the survival and the dead children were compared, and the risk factors of prognosis by binary Logistic regression analysis were analyzed. The predictive value of related risk factors on the prognosis was verified by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 165 children with sepsis were selected, 75 died in 28-days with a 28-day mortality of 45.45%. Compared with the survival group, the alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (SCr), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate (Lac) and procalcitonin (PCT) in the dead group significantly increased [ALT (U/L): 404.99±88.26 vs. 181.64±35.17, AST (U/L): 453.37±35.37 vs. 210.69±92.50, SCr (μmol/L): 156.46±105.65 vs. 54.32±25.46, CK-MB (U/L): 244.86±53.68 vs. 97.29±19.11, Lac (mmol/L): 5.55±1.66 vs. 2.49±1.29, PCT (ng/L): 35.55±15.87 vs. 18.66±4.91, all $P<0.01$], while platelet count (PLT), serum ionized calcium concentration (iCa^{2+}) significantly decreased [PLT ($\times 10^9/L$): 81.49±29.53 vs. 165.43±97.81, iCa^{2+} (mmol/L): 0.89±0.16 vs. 1.84±0.14, both $P<0.01$]. There was no significant difference in gender, age, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), albumin (ALB) and blood urea nitrogen (BUN) between the two groups. Binary Logistic regression analysis showed that Lac, SCr and PCT were the risk factors for the prognosis of children with sepsis [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 2.18 (1.22~3.09), 2.01 (1.00~2.07), 1.14 (1.07~1.21), respectively, all $P<0.01$], while PLT and iCa^{2+} were protective factors [OR and 95%CI were 0.95 (0.93~0.98), 0.32 (0.12~0.42), respectively, both $P<0.01$]. Further ROC curve analysis showed that Lac, PCT and SCr were all of predictive value for the prognosis of children with sepsis, and the area under ROC curve (AUC) was 0.881, 0.864, 0.711, respectively (all $P<0.01$); the combined predicted AUC of Lac, SCr, PCT, PLT and iCa^{2+} influencing factors was as high as 0.981, with the

sensitivity of 97.6%, and the specificity of 98.7%. **Conclusion** Lac, PCT and SCr are independent risk factors for the prognosis of children with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Creatinine; Lactate; Procalcitonin; Child; Prognosis

Fund program: Shaanxi Provincial Key Specialty Construction Project of China (2019-377)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200225-00094

脓毒症是重症患儿最主要的死亡因素,其进展迅速,致残率及致死率高^[1]。目前关于脓毒症患儿的危险因素探究,已成为儿科重症医师关注的焦点。本研究旨在探讨影响脓毒症患儿预后的危险因素并对其进行科学评价,为临床医师早期干预、改善患儿预后提供理论依据,对儿童重症医师具有一定的临床指导作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象:选择2018年1月至2019年5月在西安市儿童医院重症医学科收治的脓毒症患儿。

1.1.1 纳入标准:年龄29 d~18岁;符合2015版中国儿童严重脓毒症与脓毒性休克治疗指南诊断标准^[2],临床诊断包括脓毒性休克、脓毒症并多器官功能障碍综合征(MODS)、脓毒症并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

1.1.2 排除标准:恶性肿瘤、原发性免疫功能缺陷者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经西安市儿童医院医学伦理委员会审批(审批号:20200010)。

1.2 观察指标:本研究为回顾性分析,收集符合入组标准患儿的年龄、性别等人口学指标以及入院8 h内血小板计数(PLT)、血清离子钙浓度(iCa^{2+})、降钙素原(PCT)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、白蛋白(ALB)、血乳酸(Lac)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等指标;以28 d病死率为终点事件。

1.3 统计学方法:使用SPSS

20.0统计学软件分析数据。

对连续性变量行方差齐性及正态分布性检验,正态分布的连续性变量以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;分类资料采用 χ^2 检验。对预后可能有影响的变量进行二元Logistic回归分析,具有预后预测价值的变量以 $P<0.05$ 为显著性判断标准;对预后可能存在影响

的相关变量进行受试者工作特征曲线(ROC)分析,ROC曲线下面积(AUC) >0.5 为具有统计学价值。

2 结果

2.1 入选患儿人口学资料分析(表1):纳入确诊脓毒症患儿165例,男性94例,女性71例;年龄最大12岁,最小1.2个月;28 d死亡75例,病死率为45.45%。存活组与死亡组患儿性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。对年龄分层后,两组各年龄段患儿性别、年龄比较差异也均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 28 d存活组与死亡组脓毒症患儿基线资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	年龄分布〔例(%)〕			
			<1岁	1~3岁	4~6岁	>6岁
存活组	90	3.09±2.41	49(54.5)	20(22.2)	10(11.1)	11(12.2)
死亡组	75	3.25±3.03	40(53.3)	20(26.7)	8(10.7)	7(9.3)
t/χ^2 值		3.672	0.323	0.443	0.008	0.391
P 值		0.698	0.570	0.507	0.927	0.553

组别	例数 (例)	性别(例)		性别分布(例,男性/女性)			
		男性	女性	<1岁	1~3岁	4~6岁	>6岁
存活组	90	55	35	30/19	11/9	8/2	6/5
死亡组	75	39	36	24/17	10/10	3/4	2/5
χ^2 值		1.385		0.067	0.103	0.115	1.169
P 值		0.239		0.787	0.752	2.487	0.274

2.2 两组患儿临床指标比较(表2):与存活组比较,死亡组ALT、AST、SCr、CK-MB、Lac、PCT明显升高,PLT、 iCa^{2+} 明显下降(均 $P<0.01$),而两组间PT、APTT、ALB、BUN比较差异无统计学意义。

2.3 预后影响因素的多因素分析(表3):以预后为因变量,将单因素分析中差异具有统计学意义的变量纳入二元Logistic回归分析,结果显示,28 d死亡风

表2 28 d存活组与死亡组脓毒症患儿临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	PT(s)	APTT(s)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)
存活组	90	19.41 $\pm$ 18.77	61.61 $\pm$ 34.59	30.54 $\pm$ 8.02	181.64 $\pm$ 35.17	210.69 $\pm$ 92.50	12.52 $\pm$ 5.97
死亡组	75	24.93 $\pm$ 13.02	83.50 $\pm$ 45.44	25.77 $\pm$ 8.20	404.99 $\pm$ 88.26	453.37 $\pm$ 35.37	11.06 $\pm$ 9.60
t 值		1.923	1.832	1.394	20.594	22.971	1.145
P 值		0.056	0.071	0.163	0.000	0.000	0.271
组别	例数(例)	SCr(μ mol/L)	CK-MB(U/L)	Lac(mmol/L)	PLT($\times 10^9/L$)	PCT(ng/L)	iCa^{2+} (mmol/L)
存活组	90	54.32 $\pm$ 25.46	97.29 $\pm$ 19.11	2.49 $\pm$ 1.29	165.43 $\pm$ 97.81	18.66 $\pm$ 4.91	1.84 $\pm$ 0.14
死亡组	75	156.46 $\pm$ 105.65	244.86 $\pm$ 53.68	5.55 $\pm$ 1.66	81.49 $\pm$ 29.53	35.55 $\pm$ 15.87	0.89 $\pm$ 0.16
t 值		8.173	22.631	13.031	7.734	8.866	40.170
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,ALB为白蛋白,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,BUN为血尿素氮,SCr为血肌酐,CK-MB为肌酸激酶同工酶,Lac为血乳酸,PLT为血小板计数,PCT为降钙素原, iCa^{2+} 为血清离子钙浓度

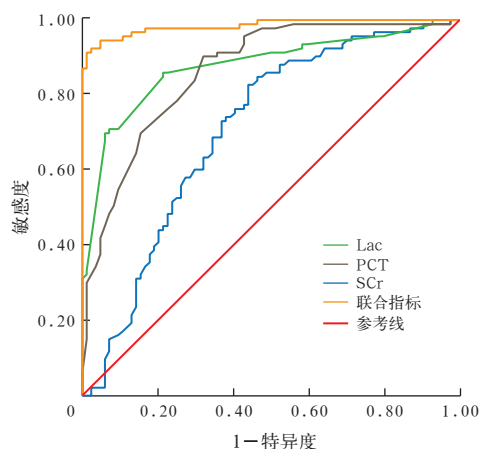
险随SCr、Lac、PCT的升高而增加;而PLT及 iCa^{2+} 是保护性因素,死亡风险随其降低而增加(均 $P<0.05$)。危险因素回归模型预测概率公式: $P=1/[1+e^{-(7.359+0.067\times PLT+0.192\times SCr+0.772\times Lac-8.613\times iCa^{2+}+0.314\times PCT)}]$ 。

表 3 脓毒症患儿 28 d 死亡危险因素的
多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
SCr	0.192	0.004	9.476	2.01	1.00 ~ 2.07	0.004
Lac	0.772	0.320	5.839	2.18	1.22 ~ 3.09	0.008
PLT	-0.067	0.013	11.730	0.95	0.93 ~ 0.98	0.001
PCT	0.314	0.033	16.254	1.14	1.07 ~ 1.21	0.000
iCa^{2+}	-8.613	2.526	11.977	0.32	0.12 ~ 0.42	0.000
常量	7.359	3.273	5.103			0.024

注:SCr 为血肌酐,Lac 为血乳酸,PLT 为血小板计数,PCT 为降钙素原, iCa^{2+} 为血清离子钙浓度,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

2.4 危险因素对预后的预测价值(图 1;表 4):对回归分析中有价值的变量分别进行 ROC 曲线分析,结果显示,PCT、Lac、SCr 均可预测脓毒症患儿 28 d 预后,AUC 均大于 0.7(均 $P<0.01$)。对变量回归方程预测性进行 ROC 曲线分析,结果显示回归模型相关变量对预后预测的 AUC 达 0.981,高于各单一指标,其敏感度为 97.6%,特异度为 98.7%。



注:Lac 为血乳酸,PCT 为降钙素原,SCr 为血肌酐,联合指标为 SCr、Lac、血小板计数(PLT)、PCT、血清离子钙(iCa^{2+})等危险因素指标联合,ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 各危险因素对脓毒症患儿 28 d 预后预测的 ROC 曲线

表 4 各危险因素对脓毒症患儿 28 d 预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
SCr	0.711	0.629 ~ 0.786	0.000	56.1	74.3	2.144	0.574	56.7	74.5
Lac	0.881	0.825 ~ 0.930	0.000	79.3	86.7	5.961	0.238	75.3	78.1
PCT	0.864	0.811 ~ 0.917	0.000	79.1	86.3	5.771	0.242	73.9	76.4
联合指标	0.981	0.921 ~ 0.992	0.000	97.6	98.7	75.077	0.023	77.4	79.1

注:SCr 为血肌酐,Lac 为血乳酸,PCT 为降钙素原,联合指标为 SCr、Lac、血小板计数(PLT)、PCT、血清离子钙(iCa^{2+})等危险因素指标联合,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

从脓毒症概念的提出,到目前对其认识的不断深入,机体失控的炎症反应是世界重症医师的共识^[3],1995 至 2005 年,美国脓毒症发病率由 56/10 万升高到 89/10 万^[4],但脓毒症发病率受到社会、经济、教育、医疗环境等因素的影响,各国存在较大差异:哥伦比亚为 25%,中国为 10.3%,新西兰和澳大利亚为 2.1%,日本为 1.4% 等;同时,脓毒症患者的病死率差异也较大,为 5% ~ 25%^[5]。关于脓毒症预后预测指标的研究,是重症医师关注的一个焦点。

本研究纳入 165 例脓毒症患儿,以 28 d 病死率为目标终点,对存活患儿与死亡患儿各临床指标的单因素分析显示,两组年龄、性别、PT、APTT、ALB、BUN 等方面差异无统计学意义,而 PCT、SCr、ALT、AST、PLT、CK-MB、 iCa^{2+} 、Lac 等差异存在统计学意义;二元 Logistic 回归分析显示,Lac、PCT、SCr、PLT、 iCa^{2+} 是对预后评估有意义的临床指标,将回归变量的预测性应用 ROC 曲线进行验证,发现 Lac、PCT、SCr 综合性预测预后的敏感度及特异度均达到 95% 以上,是脓毒症患儿预后的危险因素。

Lac 直接反映机体细胞代谢水平,是机体氧供和氧耗失衡的标志。重症患儿由于循环功能异常,微循环的氧供水平出现直接或间接下降,造成机体有氧代谢水平降低,能量产生障碍,无氧酵解水平增加,出现乳酸生成增加甚至堆积;同时因为机体体循环或者微循环异常,机体缺氧持续存在,出现肾脏功能受损,使乳酸等大量有机酸清除率下降,酸性产物堆积,形成低氧、酸中毒的恶性循环。随着疾病的进展,缺氧、酸中毒加重,出现细胞膜通透性异常,血清游离钙离子($[Ca^{2+}]_i$)进入细胞内,导致细胞内钙超载,直接引起 iCa^{2+} 降低。目前对于 $[Ca^{2+}]_i$ 在脓毒症中的研究相对较少。疾病早期 Lac 的上升速度及持续时间是疾病预后的危险因素。研究显示,Lac 含量反映了机体的危重状况及组织低灌注的程度^[6],可作为疾病严重程度预警信号^[7-8]。既往研究显示,早期出现乳酸酸中毒的患者,经集束化治疗后 Lac 下降不显著,出现难治性休克、多器官功能障碍或衰竭的风险将明显增高;另外,死亡患者中存在不同程度酸中毒的比例达到 78%^[9]。本研究显示,脓毒症患儿 Lac 每增加 1 mmol/L,死亡风险将增加 2.18 倍。

PCT 作为人体对炎症甚至全身炎症反应的指标,在健康者中不超过 $0.05 \mu\text{g/L}$;病毒感染时, PCT 一般无反应性增高或者轻度升高;但当有严重细菌感染时,并发较强的炎症反应, PCT 可短时间内快速升高,超过 $0.5 \mu\text{g/L}$ 时需要警惕脓毒症的可能性^[10]。PCT 与严重感染及脓毒症具有很好的相关性,已被推荐用于脓毒症的诊断、治疗及预后评估^[10-12]。全身感染患者 PCT 水平明显高于非感染者,且病情越重, PCT 升高的速度就越快。PCT 在重症医学的应用可以提高临床感染诊断的准确率及医疗介入的合理性。同时, PCT 可以指导早期抗菌药物的应用,为临床医师抗菌药物的选择提供依据,从而降低重症感染患者的病死率^[13]。早期快速床旁检测 PCT 可以协同危重症评分对患儿病情进行联合评估,同时可以指导早期抗菌药物应用。

SCr 是反映肾小球滤过率(GFR)的生化标志物, SCr 水平取决于肌酐的产生速率及 GFR。脓毒症患者因为早期循环灌注异常,机体缺氧,引起急性肾损伤(AKI),但是肌酐的分布容积可以达到机体体重的 60%~70%,液体复苏的状态下,可以延缓或者掩盖 SCr 的升高,从而使得临床医师忽视了潜在 AKI 的危险。乳酸的清除是休克复苏良好的衡量指标,但 SCr 降低可直接反映 GFR 及 AKI^[14]。同时,肾脏也是危重患者最容易发生损伤的器官, SCr 升高反映了机体在炎症反应状态下受损伤的程度及危重状态。2016 版国际脓毒症及脓毒性休克管理指南^[3]推荐,序贯器官衰竭评分(SOFA)将 SCr 作为肾脏功能评分的项目,延迟下降的 SCr 可直接反映体循环和微循环灌注状态。本研究显示, SCr 升高的脓毒症患者死亡风险比存活患儿高 2.01 倍,提示 SCr 是儿童脓毒症预后评价的客观指标。

脓毒症出现原发或继发性细胞功能障碍,血管内皮受损,血小板过度活化,导致凝血功能障碍,微循环淤滞状态引起凝血物质的消耗,包括血小板在高凝期的消耗,加重了微循环的缺氧。PLT 降低是机体凝血系统启动的一个标志^[14-15], PLT 越低,患者出现危重状态及器官功能衰竭的状态就越早。本研究显示,死亡组 PLT 明显低于存活组。

综上,本研究显示 SCr、Lac、PCT 等是脓毒症患者预后的危险因素, ROC 曲线分析证实,联合危险因素对死亡预测的敏感度及特异度高达 95% 以上。本研究为回顾性研究,由于国际对于脓毒症的认识及治疗在不断地深入及完善,现行儿童标准的特殊

性,会有一部分非脓毒症患者被纳入,同时有部分不满足全身炎症反应综合征(SIRS)标准的危重脓毒症患者被排除,加之目前关于液体复苏方案措施的不断完善,在回顾性分析中,缺乏对治疗方案进行客观的评价,且纳入病例数较少,有一定局限性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (3): 223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- [2] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22 (11): 739-743. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4912.2015.11.001.
- [3] First Aid Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association, Paediatrics Group, Emergency Medicine Branch, Chinese Medical Association, Children's Critical Care Physician Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of septic shock in children (2015 edition) [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2015, 22 (11): 739-743. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4912.2015.11.001.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [5] Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14 (7): 686-693. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182917fad.
- [6] Kissoon N, Carapetis J. Pediatric sepsis in the developing world [J]. *J Infect*, 2015, 71 (Suppl 1): S21-26. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.04.016.
- [7] Batra P, Dwivedi AK, Thakur N. Bedside ABG, electrolytes, lactate and procalcitonin in emergency pediatrics [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4 (3): 247-252. DOI: 10.4103/2229-5151.141467.
- [8] Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33 (2): 167-172. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.11.003.
- [9] Mikami A, Ohde S, Deshpande GA, et al. Can we predict arterial lactate from venous lactate in the ED? [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31 (7): 1118-1120. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.03.034.
- [10] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [11] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1459-1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- [12] 孙萍, 王东强, 刘伟, 等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 516-518. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.07.015.
- [13] Sun P, Wang DQ, Liu W, et al. Dynamic changes of white blood cell count and serum procalcitonin and C-reactive protein in patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 516-518. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.07.015.
- [14] Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175 (3): 464-472. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.022.
- [15] Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis [J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19 (96): v-xxv, 1-236. DOI: 10.3310/hta19960.
- [16] Legrand M, Kellum JA. Serum creatinine in the critically ill patient with sepsis [J]. *JAMA*, 2018, 320 (22): 2369-2370. DOI: 10.1001/jama.2018.16627.
- [17] Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis [J]. *Chest*, 2005, 128 (4): 2864-2875. DOI: 10.1378/chest.128.4.2864.

(收稿日期: 2020-02-25)