

# 降钙素原检测对美国危重症患者医疗服务利用及费用的影响

Robert A. Balk, MD; Sameer S. Kadri, MD; Zhun Cao, PhD; Scott B. Robinson, MA, MPH; Craig Lipkin, MS; and Samuel A. Bozzette, MD, PhD

**背景和目的** 降钙素原 (PCT) 在严重脓毒症患者中的诊断及管理得到越来越广泛的应用, 我们通过一个大型数据库探讨入住 ICU 第 1 天进行 1 ~ 2 次 PCT 检测对医疗服务利用及费用的影响。

**方法** 通过回顾性、倾向得分匹配多因素分析方法, 对 Premier 医疗服务数据库中第 1 天进行 1 ~ 2 次 PCT 检测的 ICU 患者与未检测 PCT 的患者进行比较分析。

**结果** 研究纳入 33 569 例接受 PCT 检测的患者及倾向匹配后的 98 543 例未检测 PCT 的患者。在多元回归分析中, 进行 PCT 检测的患者总住院时间短 [分别为 11.6 (95%CI 11.4 ~ 11.7) 和 12.7 d (95%CI 12.6 ~ 12.8); 差值的 95%CI 1 ~ 1.3;  $P < 0.001$ ], ICU 入住时间短 [分别为 5.1 (95%CI 5.1 ~ 5.2) 和 5.3 d (95%CI 5.3 ~ 5.4); 差值的 95%CI 0.1 ~ 0.3;  $P < 0.03$ ], 住院费用少 [分别为 30 454 (95%CI 29 968 ~ 31 033) 和 33 213 美元 (95%CI 32 964 ~ 33 556); 差值的 95%CI 2 159 ~ 3 321;  $P < 0.001$ ]。通过 PCT 管理能明显减少患者的抗生素暴露 [分别为 16.2 (95%CI 16.1 ~ 16.5) 和 16.9 d (95%CI 16.8 ~ 17.1); 95%CI -0.9 ~ -0.4;  $P = 0.006$ ]。PCT 组患者出院回家的概率大 [分别为 44.1% (95%CI 43.7% ~ 44.6%) 和 41.3% (95%CI 41% ~ 41.6%); 差值的 95%CI 2.3% ~ 3.3%;  $P = 0.006$ ]。对 96% 患者 (可独立进行死亡风险计算) 的分析显示, 两组的死亡率无明显差异 [分别为 19.1% (95%CI 18.7% ~ 19.4%) 和 19.1% (95%CI 18.9% ~ 19.3%); 差值的 95%CI -0.5 ~ 0.4;  $P = 0.93$ ]。

**结论** 于入住 ICU 第 1 天进行 PCT 检测, 能缩短患者的总住院时间及 ICU 入住时间, 显著降低住院总费用、ICU 费用及药品费用。进一步的阐述尚需更多的临床数据。

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(1):23-33】

述评见 346 页

**缩略语** FDA = 美国食品药品监督管理局; LOS = 住院时间; PCT = 降钙素原

From the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Balk), Rush Medical College and Rush University Medical Center,

脓毒症的治疗费用在美国医院中花费最高，在 2011 年超过 200 亿美元<sup>[1]</sup>。尽管抗生素及支持疗法有进展，但脓毒症还是越来越常见，且存在较高风险的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。目前关于脓毒症定义的共识缺乏特异性和敏感性<sup>[3]</sup>。针对脓毒症患者缺乏诊断的“金标准”，因此可能导致临床医师诊断困难，从而延误合适的治疗并引起不良后果<sup>[3~5]</sup>。脓毒症的过度诊断可导致不必要的抗生素使用，延长住院时间，增加药物毒副作用、难辨梭菌感染风险、抗生素耐药及医疗服务费用<sup>[6]</sup>。因此，临床医生及时准确地区分脓毒症及相似的疾病可以优化结果，减少资源利用。

降钙素原 (PCT) 是降钙素的前体，对可疑细

菌感染具有较高的特异性<sup>[7, 8]</sup>，在细菌感染的诊断、脓毒症的预后和抗菌药物的管理等方面已进行研究<sup>[9~15]</sup>。虽然 PCT 指导治疗对生存无有益或有害的影响，但可缩短脓毒症患者抗生素的使用时间<sup>[10]</sup>。尽管 2012 年《脓毒症救治指南》已推荐将 PCT 纳入脓毒症诊断的标准之一，但部分出于成本考虑，PCT 检测并未被统一采用<sup>[16]</sup>。然而，一项来自荷兰的研究显示，使用 PCT 指导停用抗生素可为医院的每例病人节省 3 503 欧元，进而估算为荷兰卫生系统每年节省约 4 600 万欧元<sup>[9]</sup>。

为了真实展现医疗服务利用及费用的相关信息，我们评估 PCT 检测对第 1 天入住 ICU 的可疑脓毒症成年危重症患者的影响。数据来源于 550 多家美国医院具有病人信息的管理数据库。

## 患者和方法

回顾性分析 2011 年 1 月 1 日至 2014 年 5 月 31 日入住 ICU 且年龄为 18 岁或以上的患者资料，其入院或出院诊断为可能或确诊为脓毒症、败血症、全身炎症反应综合征或休克 (e-表 1)。根据第 1 天入住 ICU 是否接受 1 ~ 2 次的 PCT 检测将患者分为两组。最初 PCT 检测可在急诊科或普通病房进行，但排除入住 ICU 前 2 d 或后 2 d 检测 PCT 的患者。本研究的管理数据库中患者进行 PCT 检测的原因及结果均为非特异性。数据库不包括指示检测 PCT 的医生专业或导致检测 PCT 的患者特征。研究的设计与方法已经由拉什大学医学中心研究事务办公室 RA-IRB-118 文件审核通过。

研究资料来源于 Premier 数据库，它是一个基于美国医院、对付款人服务的大型管理数据库。医疗服务利用、费用及数据结果均可从数据库中直接获取。总抗生素暴露时间为每种抗生素使用时间之和，例如每天使用 3 种抗生素达 7 d，则总抗生素暴露时间为 21 d。

由于病人并非随机分配到 PCT 检测组与非检测组，因此病人临床特征及病情严重程度的差异均可能影响 PCT 的评估价值。我们通过 1 : 3 倾向得分匹配方法控制偏倚<sup>[17]</sup>。研究人群限定于入住 ICU 第 1 天内检测 PCT 的患者。尽管使用此方法，但仍有些入住 ICU 时间非常短的患者，在 PCT 检测结果对其匹配的患者有影响前便转出 ICU。这类患

Chicago, IL; Medical Affairs-Americas / East Asia and Global Health Economics and Outcomes (Dr Bozzette), bioMérieux USA, Durham, NC; Medicine and International Relations (Dr Bozzette), University of California San Diego, San Diego, CA; Health Policy and Management(Dr Bozzette), University of North Carolina, Raleigh, NC; Premier Research Services, Inc (Dr Cao and Messrs Robinson and

Lipkin), Charlotte, NC; and Critical Care Medicine Department (Dr Kadri), National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, MD. FUNDING / SUPPORT: This study was funded by bioMérieux USA. CORRESPONDENCE TO: Robert A. Balk, MD, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Rush University Medical Center, 1725 W Harrison St, Ste 054, Chicago, IL 60612; e-mail: rbalk@rush.edu

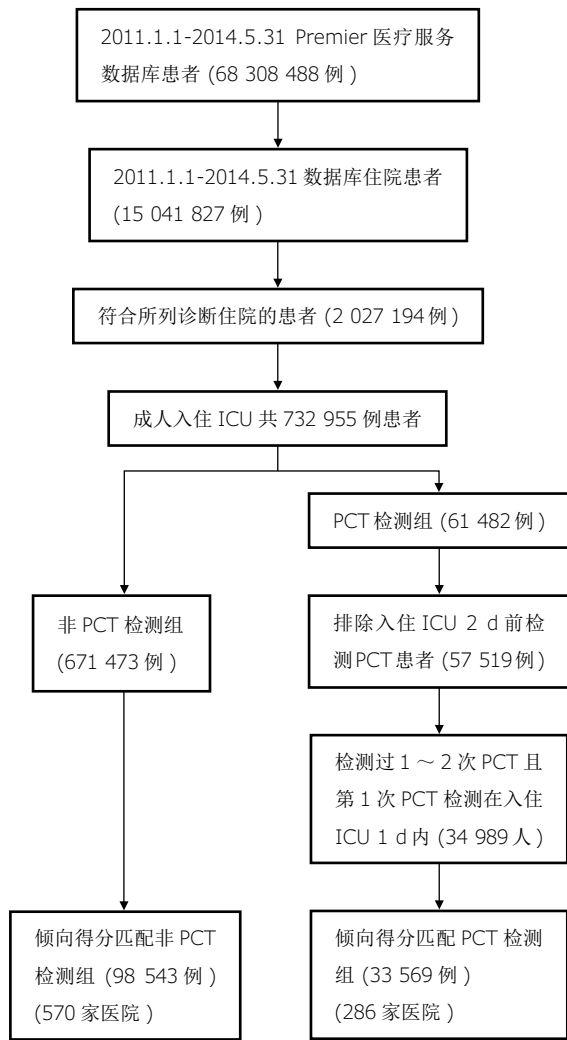


图 1 研究流程

选择 Premier 数据库中入住 ICU 且符合脓毒症、全身反应综合征、败血症和休克诊断的患者，进一步分类入住 ICU 检测 PCT 的患者，随后选取入住 ICU 1 d 内检测过 PCT 的患者并通过倾向得分匹配的研究人群。PCT = 降钙素原。

者均被剔除本研究，因为较短的 ICU 入住时间不能反映是否为 PCT 检测相关的“治疗效应”。倾向得分通过 logistic 回归模型进行，以接受 PCT 检测为应变量，以如下因素为协变量：患者的人口学特征（年龄类别、性别、人种、种族、医保类型和住院年份），医院特征（城市化、教学现状、床位数及区域），以及患者的临床特征（入院方式及来源、入住 ICU 第 1 天使用抗生素种类数、入住 ICU 当天或之前是否进行透析、机械通气、使

用升压药或正性肌力药、前 30 d 内是否住院治疗、是否为 10 种常见的入院诊断)。倾向得分匹配后，对 PCT 检测组与非检测组通过标准化差异的方法检验协变量匹配的均衡性，标准差 < 0.1 可忽略不计<sup>[18, 19]</sup>。对倾向得分匹配样本进行双变量分析，结果以描述统计学表示。数据分析及资料处理流程参见 e-图 1。

计量资料以样本均数表示并估算 95% 置信区间，分类数据以计数及每个类别患者的百分比表示。通过双变量分析比较 PCT 检测组与未检测组之间的变量。计量资料比较采用 *t* 检验，计数资料比较采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

通过多元回归模型评估 PCT 检测与倾向得分匹配结果之间的联系。控制变量包括：患者的人口学特征（年龄类别、性别、人种、种族、医保类型和住院年份），医院特征（城市化、教学现状、床位数及区域），以及患者的临床特征（入院方式及来源，入住 ICU 第 1 天使用抗生素种类数及是否透析、机械通气、升压药或正性肌力药，前 30 d 内是否住院，是否存在以下 10 种常见的出院诊断：败血症，其他肺部疾病，未特指的肺炎，心力衰竭，急性心肌梗死，移植并发症，手术并发症不可归类于其他者，细菌性肺炎，急性肾功能衰竭，慢性支气管炎，固体和液体吸入引起的肺炎，心律失常，其他类型缺血性心脏病，糖尿病，医疗并发症不可归类于其他者）。

研究进行了 CareScience 死亡风险模型补充分析，它的预测价值来源于人口学和临床数据并且适用于未转入其他医疗机构的患者<sup>[20]</sup>。本评分的计算是根据 Premier 医疗管理数据库中的诊断编码。因为本研究是基于医院管理数据库进行的一项回顾性观察研究，急性生理与慢性健康评分 (APACHE) 或简化急性生理评分 (SAPS) 中的一些项目如：

表 1 ] 匹配患者的特征

变 量	PCT 检测	非 PCT 检测	P 值	标准差
出院人数	33 569	98 543		
年龄 / 岁			0.424	
平均数	66.29	66.37		0.005
标准差	16.19	16.15		
变 量	出院人数 (%)	出院人数 (%)	P 值	标准差
性别			0.666	
女	16 649 (49.6)	48 599 (49.3)		0.006
男	16 917 (50.4)	49 934 (50.7)		0.006
不明	3 (0)	10 (0)		0.001
人种			0.34	
黑人	3 813 (11.4)	11 048 (11.2)		0.005
西班牙人	40 (0.1)	130 (0.1)		0.004
其他	5 666 (16.9)	17 025 (17.3)		0.011
白人	24 050 (71.6)	70 340 (71.4)		0.006
民族			0.045	
西班牙	1 478 (4.4)	4 134 (4.2)		0.010
非西班牙	28 452 (84.8)	83 334 (84.6)		0.005
不明	3 639 (10.8)	11 075 (11.2)		0.013
健康保健覆盖类型			> 0.999	
商业型	5 448 (16.2)	16 030 (16.3)		0.001
医疗补助	3 302 (9.8)	9 540 (9.7)		0.005
医疗保险	22 027 (65.6)	64 976 (65.9)		0.007
慈善 / 贫穷 / 自费	1 728 (5.1)	4 935 (5.0)		0.006
其他	1 064 (3.2)	3 062 (3.1)		0.004
入院类型				
可选择的	1 614 (4.8)	4 735 (4.8)	0.996	0.000
急诊	27 912 (83.1)	81 894 (83.1)		0.001
其他 / 未知	27 (0.1)	81 (0.1)		0.001
创伤中心 / 紧急	4 016 (12.0)	11 833 (12.0)		0.001
出院状况				
期满	6 469 (19.3)	17 948 (18.2)	< 0.001	0.027
回家	14 715 (43.8)	40 789 (41.4)		0.049
其他 / 未知	336 (1.0)	935 (0.9)		0.005
转入其他医疗护理机构	12 049 (35.9)	38 871 (39.4)		0.073
入院诊断				
无入院诊断	5 965 (17.8)	16 508 (16.8)	< 0.001	0.027
败血症	4 432 (13.2)	12 859 (13.0)	0.471	0.005
全身症状	3 876 (11.5)	11 537 (11.7)	0.427	0.005
涉及呼吸系统及其他胸部症状	3 670 (10.9)	10 832 (11.0)	0.763	0.002
未特指的肺炎	2 680 (8.0)	8 071 (8.2)	0.231	0.008
其他肺部疾病	2 262 (6.7)	6 669 (6.8)	0.854	0.001
其他涉及腹腔、骨盆腔症状	771 (2.3)	2 307 (2.3)	0.642	0.003
心律失常	552 (1.6)	1 552 (1.6)	0.38	0.006

心力衰竭	541 (1.6)	1 623 (1.6)	0.659	0.003
胃肠道出血	362 (1.1)	1 049 (1.1)	0.831	0.001
胃肠系统症状	414 (1.2)	1 220 (1.2)	0.946	0.000
特定不良反应不可归类于其他者	491 (1.5)	1 373 (1.4)	0.352	0.006
低血压	462 (1.4)	1 283 (1.3)	0.303	0.006
急性心肌梗死	299 (0.9)	884 (0.9)	0.915	0.001
其他泌尿系统疾病	424 (1.3)	1 227 (1.2)	0.798	0.002
入住 ICU 第 1 天使用抗生素种类				
0	2 956 (8.8)	8 602 (8.7)		0.003
1	5 726 (17.1)	16 868 (17.1)		0.002
≥ 2	24 887 (75.1)	73 073 (74.2)		0.002
入住 ICU 第 1 天或之前透析治疗	980 (2.9)	2 850 (2.9)	0.797	0.002
入住 ICU 第 1 天或之前使用呼吸机	11 094 (33.0)	32 733 (33.2)	0.571	0.004
入住 ICU 第 1 天使用升压药或正性肌力药	10 425 (31.1)	30 461 (30.9)	0.622	0.003

PCT = 降钙素原。

患者的生命体征及实验室检查结果资料并不完全，因此患者疾病的严重程度评分尚不能确定。CareScience 死亡风险模型评分中的一些缺失值主要是一些转移至其他急诊医疗机构的患者，他们的死亡情况不清楚。因为对缺失值填补最基本的假设是该值的缺失是随机的，所以对转移至其他医疗机构而进行的填补可能导致误差。

利用广义估计方程模型分析 PCT 检测对患者住院时间、费用及抗生素使用时间是否有影响。假

设任意两次观测之间的相关是相等的，使用 logistic 回归模型模拟出院状态。通过回收预测方法计算调整后的结果<sup>[21]</sup>。回收预测是一种在回归估计的基础上预测结果的研究方法。首先，假定所有患者均行 PCT 检测，根据回归系数预测调整后的结果，确定所有协变量均为实际值。然后再假定所有患者均未检测 PCT。计算两假设组（检测 PCT 组与非检测组）在预计值上的差异，通过重复抽样方法计算 95%CI。通过 SAS 9.2（美国 SAS 软件研究所）软件分析数据。

## 结 果

回顾性分析 Premier 医疗服务数据库 15 041 827 例住院患者。其中有 730 088 例患者入住 ICU 且在入院或出院时有潜在脓毒症、全身炎症反应综合征、败血症或休克相关诊断（图 1）。根据入住 ICU 第 1 天是否进行 1 ~ 2 次 PCT 检测将研究对象分为 PCT 检测组（34 989 例）及 PCT 未检测组（671 473 例）。通过 1 : 3 倾向匹配模型减少潜在误差。倾向匹配分析后，共纳入 570 家医院 98 543 例未进行 PCT 检测患者及 286 家医院 33 569 例检测

PCT 的患者。研究排除仅有短暂住院时间的患者，有 3% 的 PCT 检测患者受影响。大多数情况下，净效应是不足 2% 的患者有 1 ~ 2 个匹配的对照组。只有 1% 的病例组，其 3 个匹配的对照组均受影响。即便是这些少部分患者受影响，由于他们的住院时间非常短，数值效应也不会很大。

本研究纳入的两组病例在来源于城市或农村医院、教学或非教学和床位数情况等方面均无明显差异（e-表 3）。患者的年龄、性别、人种、种族、医保类型及入院方式均已进行良好的匹配（表 1）。

当有明确的入院诊断时，两组患者的诊断相似。两组患者在入住 ICU 第 1 天使用的抗生素种类、机械通气情况、升压药及正性肌力药的情况均无统计学意义上的显著差异。

如图 2 所示未进行回归调整的倾向匹配分析结果。PCT 指导治疗可明显缩短患者的总住院时间及 ICU 入住时间 (表 2)，并显著降低住院总费用、食宿费用、药品费、抗菌药物费用及实验检查费。通过 PCT 管理的患者抗生素暴露更低。多数 PCT 管理的患者可出院回家，但住院患者的死亡率略有升高。研究者还发现，在进行 PCT 检测的患者中，被转移到急诊护理、专业护理、中长期护理科室治疗的概率要小得多。

为处理患者与医院特征之间的残余不平衡，本

研究进行多变量回归分析，以此证实及完善上述未校正匹配分析结果 (表 3)。PCT 指导治疗的患者缩短平均住院日至 1.2 d 以下 (分别为 11.6 和 12.7 d，差值的 95%CI 1 ~ 1.3)，缩短 ICU 入住时间 0.2 d (分别为 5.1 和 5.3 d，差值的 95%CI 0.1 ~ 0.3 d)，抗生素暴露时间减少 0.7 d (分别为 16.2 和 16.9 d，差值的 95%CI 0.9 ~ 0.4)。入住 ICU 第一天接受 PCT 检测可平均节省总住院费用 2759 美元 (分别为 30454 和 33213 美元，差值的 95%CI 2156 ~ 3321)、ICU 费用 1310 美元 (分别为 20155 和 21465 美元，差值的 95%CI 847 ~ 1702)、药品费用 331 美元 (分别为 4238 和 4568 美元，差值的 95%CI 99 ~ 488)，但检验费略有增加 81 美元 (分别为 1807 和 1726 美元，差值的 95%CI 51 ~ 114)。PCT 指导治疗的 ICU 患者出院回家的比例较大 (分别为 44.1% 和 41.3%，差值的 95%CI 2.3% ~ 3.3%)，

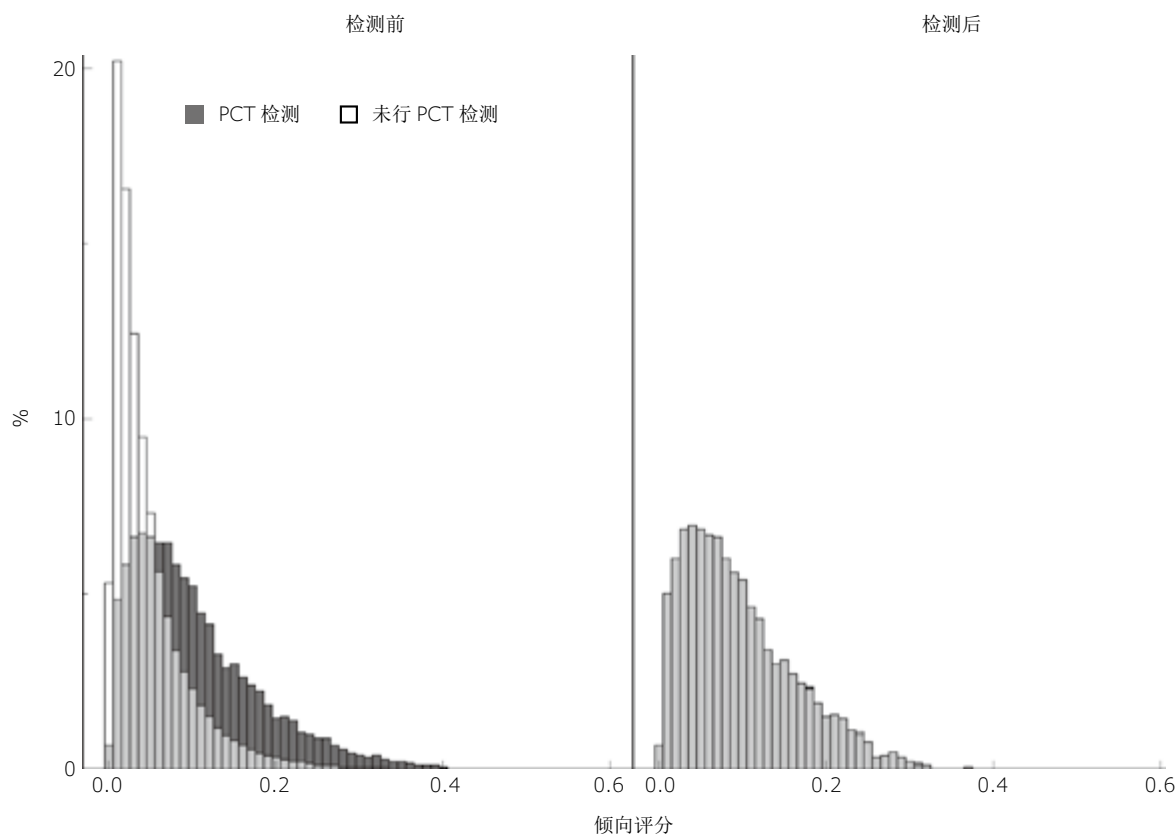


图 2 评估 PCT 检测人群与未检测组之间倾向匹配成功的图形示例  
未列缩略语的注解参见图 1。

表 2 ] 回归调整前匹配结果

变 量	入住 ICU 第 1 天内检测 1 ~ 2 次的 PCT 组 (n = 33 569 例)		非 PCT 检测组 (n = 98 543 例)		差异		PCT 检测组 vs 非检测组, P 值
	均值	95% 置信区间	均值	95% 置信区间	均值	95% 置信区间	
总住院时间 / d	10.5	10.4 ~ 10.6	12.8	12.7 ~ 12.9	-2.3	-2.4 ~ -2.2	< 0.001
ICU 住院时间 / d	4.8	4.8 ~ 4.9	5.6	5.5 ~ 5.6	-0.7	-0.8 ~ -0.7	< 0.001
总花费 / 美元	25 513	25 163 ~ 25 864	33 164	32 898 ~ 33 429	-7 650	-8 090 ~ -7 211	< 0.001
ICU 花费 / 美元	16 814	16 560 ~ 17 069	21 630	21 429 ~ 21 832	-4 816	-5 140 ~ -4 492	< 0.001
药费 / 美元	3 866	3 694 ~ 4 038	4 589	4 494 ~ 4 684	-723	-920 ~ -527	< 0.001
抗生素费用 / 美元	832	768 ~ 897	936	911 ~ 961	-103	-173 ~ -233	< 0.001
实验室检查费用 / 美元	1 457	1 442 ~ 1 472	1 710	1 697 ~ 1 724	-253	-274 ~ -233	< 0.001
食宿费用 / 美元	12 212	12 053 ~ 12 370	15 379	15 254 ~ 15 503	-3 167	-3 369 ~ -2 965	< 0.001
总抗生素暴露 <sup>a</sup>	14.9	14.7 ~ 15.0	17.3	17.2 ~ 17.4	-2.4	-2.6 ~ -2.3	< 0.001
住院死亡率	19.30%	18.8 ~ 19.7	18.20%	18.0 ~ 18.5	1.10%	0.6 ~ 1.5	< 0.001
出院回家	43.80%	43.3 ~ 44.4	41.40%	41.1 ~ 41.7	2.40%	1.8 ~ 3.1	< 0.001
临终安养院	6.3%	6.1 ~ 6.6	6.40%	6.2 ~ 6.6	-0.10%	-0.4 ~ 0.2	0.617
其他	1.70%	1.6 ~ 1.9	1.60%	1.5 ~ 1.7	0.10%	0 ~ 0.3	0.122
转至 SNF / ICF / LTC	22.70%	22.2 ~ 23.1	25.20%	24.9 ~ 25.4	-2.50%	-3.0 ~ -2.0	< 0.001
转至急诊	6.20%	5.9 ~ 6.4	7.20%	7.0 ~ 7.4	-1.00%	-1.3 ~ -0.7	< 0.001

ICF = 中级护理机构; LOS = 住院时间; LTC = 长期护理机构; SNF = 专业护理机构; 其他未列缩略语的注解参见表 1。

<sup>a</sup> 总抗生素暴露包括静脉抗生素使用数量及持续时间。

但住院患者的死亡率轻微升高了 0.7% (分别为 19% 和 18.3%, 差值的 95%CI 0.3% ~ 1.2%)。

我们对存活者进行敏感性分析, 结果显示 PCT 检测对服务利用与花费的影响与对所有患者的分析相同。对 127 809 例未转入其他医院的患者在多变量回归模型的基础上进行了 CareScience 死亡风险模型评分。结果表明, PCT 指导治疗与未指导的患者死亡率并无明显差异 (分别为 19.1% 和 19.1%, 差值的 95%CI -0.5 ~ 0.4)。

## 讨 论

患者入住 ICU 第 1 天接受 PCT 检测作为帮助识别可疑脓毒症的方法已为美国 FDA 所认可。越来越多的医院将 PCT 检测应用于潜在脓毒症患者的诊断和管理。Premier 医疗服务数据库是一个包括

超过 6.19 亿患者的信息或者说美国每 5 个出院患者便有一个属于该数据库。本研究评估入住 ICU 第 1 天进行 PCT 检测对成人潜在脓毒症患者医疗服务利用及费用的影响。尽管研究样本不是随机选取的, 但在对 Premier 服务数据库与被选入美国国家出院调查库中的患者及医院特征初步比较发现, 两组人群中患者的年龄、性别、住院时间、死亡率、主要的出院诊断及过程均相似。Premier 医疗服务数据库可反映全美医院的概况, 尽管其主要是一些小型非教学类医院, 但也同样包括一些大型医院和学术医疗中心, 据 2016 年美国医院协会统计显示它们分别占全国 5 627 家医院的 5% 及 7%<sup>[22]</sup>。在对美国医院协会及 Premier 数据库中的医院进行对比发现, 本研究人群与全国人群的基本特征相似, 足以支持说明本研究样本具有普遍性。

至今, 尚无获得批准的“脓毒症检测”方法用

于临床准确判断高度疑似脓毒症的患者是否发生了脓毒症<sup>[23]</sup>。在欧洲，PCT 主要被用于判定呼吸道感染，从而使患者受益于抗生素治疗<sup>[6, 8, 23~27]</sup>。也有研究认为 PCT 检测具有改善 ICU 患者预后及减少抗生素暴露的潜在益处<sup>[10, 24~29]</sup>，但均未得到 FDA 的认可。

本研究显示入住 ICU 第 1 天检测 PCT 可明显缩短患者的总住院时间及 ICU 入住时间。检测 PCT 的成年危重症患者与未检测者在总住院费、ICU 费用及药费等方面也有明显不同。在 PCT 指导治疗的患者中，虽然检验费略高但总抗生素暴露明显减少。比较分析显示，患者是否接受 PCT 检测差异是明显的，但只有住院病人的死亡风险稍高为 0.7%，而在对 96% 患者进行强化风险调整分析显示住院患者的死亡风险无差异。这一结果与许多涉及大样本的前瞻性研究结果类似，即通过 PCT

指导治疗对患者死亡率及其他临床结局无明显影响<sup>[24~26, 28, 30]</sup>。

对后一研究结果的解释并不是非常明显。人们希望快速识别并且管理脓毒症患者，这样不仅可以改善生存还可以提高医疗利用减少费用<sup>[16, 23, 31]</sup>。但本研究并不能控制两组患者的病情严重程度及慢性病的情况，这些因素对患者的生存都产生一定的影响。我们也缺乏一些可能影响脓毒症患者生存方面的治疗信息，如患者升压药的使用情况、机械通气情况、肾脏替代治疗或其他方面的支持治疗<sup>[16, 23, 31~35]</sup>。另外一个影响脓毒症患者生存的重要因素是一些临床治疗的限制或是放弃治疗，这些均并不能反映脓毒症患者治疗的充分性，而是病人或家庭偏向或期望临终关怀<sup>[16]</sup>。

本研究结果是重要的，它验证了依据 FDA 发

表 3 ] 匹配且回归调整后结果 (N = 133 112)

变 量	PCT		非 PCT		差异		P 值
	调整后均值	95% 置信区间	调整后均值	95% 置信区间	均值	95% 置信区间	
总住院时间 / d	11.6	11.4 ~ 11.7	12.7	12.6 ~ 12.8	-1.2	-1.3 ~ -1.0	< 0.001
ICU 住院时间 / d	5.1	5.1 ~ 5.2	5.3	5.3 ~ 5.4	-0.2	-0.3 ~ -0.1	0.031
总花费 / 美元	30 454	29 968 ~ 31 033	33 213	32 964 ~ 33 556	-2 759	-3 321 ~ -2 156	< 0.001
ICU 花费 / 美元	20 155	20 625 ~ 19 798	21 465	21 270 ~ 21 710	-1 310	-1 702 ~ -847	< 0.001
药费 / 美元	4 238	4 119 ~ 4 453	4 568	4 480 ~ 4 678	-331	-488 ~ -99	0.002
抗生素费用 / 美元	882	854 ~ 948	952	931 ~ 980	-70	-105 ~ 4	0.074
实验室检查费用 / 美元	1 807	1 778 ~ 1 839	1 726	1 710 ~ 1 744	81	51 ~ 114	0.002
总抗生素暴露 <sup>a</sup>	16.2	16.1 ~ 16.5	16.9	16.8 ~ 17.1	-0.7	-0.9 ~ -0.4	0.006
出院回家	44.10%	43.7 ~ 44.6	41.3	41.0 ~ 41.6	2.8	2.3 ~ 3.3	0.012
出院至临终安养院	6.30%	6.0 ~ 6.5	6.40	6.3 ~ 6.6	-0.2	-0.4 ~ 0.0	< 0.001
出院至他处	1.80%	1.6 ~ 1.9	1.60	1.5 ~ 1.7	0.1	0.0 ~ 0.3	0.779
转至 SNF / ICF / LTC	22.60%	22.2 ~ 23.0	25.20	24.9 ~ 25.5	-2.6	-3.1 ~ -2.2	< 0.001
转至急诊	6.30%	6.0 ~ 6.5	7.20	7.0 ~ 7.3	-0.9	-1.2 ~ 0.6	< 0.001
住院患者死亡率 <sup>b</sup>	19.00%	18.6 ~ 19.4	18.30	18.0 ~ 18.5	0.7	0.3 ~ 1.2	0.001
住院患者死亡率 <sup>c</sup>	19.10%	18.7 ~ 19.4	19.10	18.9 ~ 19.3	0.0	-0.5 ~ 0.4	0.93

95% 置信区间通过 500 次重复抽样的 bootstrap 方法计算得出。未列缩略语的注解参见表 1 和表 2 的说明。

<sup>a</sup> 总抗生素暴露包括静脉抗生素使用数量及持续时间；

<sup>b</sup> 所有受试人群；

<sup>c</sup> 分析包括 CareScience 死亡风险模型评分；N = 127 809。



布的指南，进行 PCT 检测对于危重症患者的结局影响是有利的。本研究的样本量较大，多样化，通过近 3.5y 的时间对众多学术和非学术医疗机构开展 PCT 检测进行了评估，证实了患者入住 ICU 接受 PCT 检测与节省住院费用（超过了潜在的化验费用的增加）之间相关的真实性。

从数据库来看，检测 PCT 是如何优化医疗利用率和医疗费用不是特别明显。入住 ICU 的患者接受 PCT 检测对排除或证实脓毒症均有一定的意义。前者表现为直接节省资源，而后者则为早期合理应用抗生素及源头控制（脓毒症管理的重要组成部分）<sup>[16, 23]</sup>，且早期识别脓毒症患者可以根据指南进行更早的复苏和治疗 [例如败血症临床管理指南 (SSC 管理指南)]，同样可以改善脓毒症患者的预后<sup>[16, 23, 31~35]</sup>。通过早期有效的抗生素使用、源头控制、合理补液或升压药的管理可以使患者更早地得到改善，从而减少住院时间、降低医疗服务利用及花费<sup>[16, 31, 35]</sup>。这些结果可从来自不同医院及护理机构的大样本研究人群中得出。

检测 PCT 可及时识别并指导治疗脓毒症，因而减少住院总费用、ICU 费用及药物费用。检测 PCT 的患者抗生素暴露更少也说明，通过 PCT 指导可减少患者的抗生素治疗，这对日益增长的细菌耐药和多重耐药致病菌生长等问题都有重要的意义。因为入住 ICU 第一天后检测 PCT 的患者并未纳入该研究，所以并不能说明 PCT 对早期停用抗生素有指导意义。检测 PCT 的危重症患者检验费用较未检测患者为高（< 100 美元），反映了 PCT 检测所需的额外费用。

研究的主要局限性系一种回顾性研究且缺乏临

床和一些其他的数据。首先，我们主要通过对医院收费记录中一连串数据的搜索确认患者是否进行 PCT 的检测，但不同医院实验室检查的计费方式不同，我们并不能查询所有的 PCT 检测信息。其次，因为是回顾性观察研究，两组患者是否检测 PCT 并非随机分配。因此，病人的病情差异及一些未知混杂因素都可能对实验造成误差。尽管我们使用了倾向匹配分析模型及多因素分析以尽可能控制病情差异，但仍有一些难以察觉的非可控因素存在。Premier 医疗服务数据库缺乏关于医院在患者管理及入住 ICU 时是否规定检测 PCT 的具体资料，也无确定的培养结果，感染是否存在及部位，是否有足够的初始经验性抗菌药物治疗及源头控制的措施等，这些均可能影响研究结果<sup>[16, 23, 32~34]</sup>。数据库对可能影响患者治疗及结果的资料也无详细记录，如患者在治疗过程中是否需要升压药或正性肌力药、机械通气支持治疗和肾脏替代疗法等，以及患者病情的严重程度、合并症和治疗方面的限制等。以上因素对严重脓毒症及脓毒症休克患者的医疗服务利用及结果均有影响。本研究资料中并非所有的医院都可检测 PCT，且没有关于何种病人应该进行 PCT 检测的规定及相关信息。

## 结 论

通过对 Premier 医疗服务数据库中美国医院成年住院患者的资料分析得出，入住 ICU 第一天进行 PCT 检测可缩短患者总住院时间及 ICU 住院时间，减少全身抗生素暴露，降低住院总费用、ICU 费用及药品费用，稍增加检验费用。然而，本研究结果的意义及机制尚需更深入的评估。

（张娜 译 孙耕耘 校）

## 参 考 文 献

- 1 Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. HCUP Statistical Brief #160. Rockville,

- MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013
- 2 Vincent JL, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–2329
  - 3 Kaukonen KM, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1629–1638
  - 4 Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–1596
  - 5 Zilberberg MD, et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014;18(6):596
  - 6 Schuetz P, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1322–1331
  - 7 Assicot M, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341(8844):515–518
  - 8 Simon L, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206–217
  - 9 Kip MM, 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 Med Econ* 2015;18(11):944–953
  - 10 Bouadma L, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9713):463–474
  - 11 Hochreiter M, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13(3):R83
  - 12 Nobre V, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(5):498–505
  - 13 Christ-Crain M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600–607
  - 14 Shehabi Y, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(10):1102–1110
  - 15 Schuetz P, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1059–1066
  - 16 Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637
  - 17 Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55
  - 18 Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28(25):3083–3107
  - 19 Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Communications in Statistics Simulation Computation* 2009;38(6):1228–1234
  - 20 Kroch EA, Duan M. CareScience Risk Assessment Model—Hospital Performance Measurement, Presentations from a November 2008 meeting to discuss issues related to mortality measures. <http://archive.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/quality-resources/tools/mortality/KrochRisk.html>. Accessed January 15, 2016
  - 21 Li Z, Mahendra G. Using “Recycled Predictions” for Computing Marginal Effects, Statistics and Data Analysis, SAS Global Forum 2010, Paper 272-2010. <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings10/272-2010.pdf>. Accessed January 12, 2016
  - 22 American Hospital Association Website. [https://www.ahadataviewer.com/quickreport/A\\_Summary\\_View\\_Of\\_United\\_States\\_Hospitals\\_Preview.pdf](https://www.ahadataviewer.com/quickreport/A_Summary_View_Of_United_States_Hospitals_Preview.pdf). Accessed March 18, 2016
  - 23 Cohen J, et al. Sepsis roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):581–614
  - 24 Heyland DK, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39(7):1792–1799
  - 25 Kopterides P, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(11):2229–2241
  - 26 Schuetz P, et al. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013;309(7):717–718
  - 27 Westwood M, 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. *Health Technol Assess* 2015;19(96):1–236

- 28 Soni NJ, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013;8(9):530-540
- 29 Schuetz P, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(4):583-592
- 30 Prkno A, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17(6):R291
- 31 Waechter J, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med* 2014;42(10):2158-2168
- 32 Mouncey PR, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-1311
- 33 The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-1506
- 34 The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683-1693
- 35 Levy MM, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5 year study. *Crit Care Med* 2015;43(1):3-12



降钙素原检测对美国危重症患者医疗服务利用及费用的影响

Robert A. Balk, MD; Sameer S. Kadri, MD; Zhun Cao, PhD; Scott B. Robinson, MA, MPH; et al.