

· 临床研究 ·

APC 治疗前后食管黏膜 COX-2 的基因表达及意义*

贾丽萍¹, 谢文义^{2#}, 向明确^{3△}, 袁晓英¹, 王志宁¹,
陈秀英¹, 鲁厚胜¹, 王丹¹, 沈洲立¹, 杨蕊¹

(重庆市第九人民医院: 1. 消化科; 2. 心胸外科; 3. 感染科 400700)

摘要:目的 研究 Barrett 食管病例氩离子凝固术(APC)联合药物治疗及单纯药物治疗前、后食管黏膜中环氧化酶-2(COX-2)的基因表达变化。判断 Battett 食管治疗的临床疗效及可能机制。方法 经胃镜及病理诊断的 Barrett 食管 66 例,分为 3 组, A 组为阳性对照组(不治疗组), B 组为 APC 联合抑酸剂治疗组, C 组为抑酸剂药物治疗组。治疗前、后观察患者症状缓解状况, 胃镜下 Barrett 食管上皮消融情况, 取食管黏膜组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测, Barrett 食管黏膜及对照组食管黏膜中 COX-2 mRNA 表达情况, 进行组间及治疗前、后比较。结果 B 组、C 组均可有效地缓解症状, 与 A 组相比差异有统计学意义, B、C 组症状缓解率相比差异无统计学意义。A 组与 C 组随访胃镜下 Barrett 食管上皮未见明显缩小, 而 B 组 Barrett 食管黏膜消融, 代之以淡红色食管黏膜覆盖。胃镜联合药物治疗后 COX-2 mRNA 的表达明显降低至正常食管水平, 而 C 组 COX-2 mRNA 的表达降低, 但与治疗前对比差异无统计学意义。结论 单纯抑酸治疗与 APC 联合抑酸剂治疗相比, 作用差, APC 联合抑酸剂治疗后可以有效地缓解症状, 消融 Barrett 食管上皮, 是治疗 Barrett 食管的一种安全、有效的方法。

关键词: Barrett 食管; 环氧化酶 2; 氩离子凝固术; 聚合酶链反应

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)31-3740-04

Expression and the significance of COX-2 gene in Barrett's esophageal mucosa before and after APC*

Jia Liping¹, Xie Wenyi^{2#}, Xiang Mingque^{3△}, Yuan Xiaoying¹,Wang Zhining¹, Chen Xiuying¹, Lu Housheng¹, Wang Dan¹, Shen Zhouli¹, Yang Rui¹

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Cardiothoracic Surgery;

3. Department of Infectious, the Ninth Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

Abstract: Objective To research expression changes of COX-2 gene in Barrett's esophageal mucosa before and after argon plasma coagulation (APC) operation and to explore its clinical curative effect and possible mechanism. Methods 66 Barrett's esophageal diagnosed with gastroscopy and pathology were randomly divided into normal esophageal group (the negative control group, group A), the APC with acid suppression therapy group (group B), Acid antimicrobial drug treatment group (group C). Observe symptom relief condition, Barrett esophagus epithelium ablation under gastroscopy before and after treatment, esophageal mucosa tissue samples was detected by real-time fluorescent quantitative PCR technique. Expression of COX-2 gene in Barrett's esophageal mucosa were compared among groups. Results Compared with group A, both Group B and group C could effectively relieve symptoms ($P < 0.05$). Symptom remission rate had no statistically significant difference in Group B and group C. Barrett esophagus epithelium was not significantly narrowed under gastroscopy follow-up Group A and group C, while Barrett esophageal mucosal occurred ablation with pink mucous covered in Group B. The expression of Cox-2 mRNA in group B decreased, which was similar to group A. The expression of Cox-2 mRNA in group C also decrease, but there was no significant differences before and after treatment. Conclusion APC with acid suppression therapy could effectively relieve symptoms, melting Barrett esophagus epithelium, and is of a safe and effective treatment on Barrett's esophagus.

Key words: Barrett esophagus; cyclooxygenase 2; APC; polymerase chain reaction

Barrett 食管是反流性食管炎的一种特殊类型, 近年来研究发现 Barrett 食管可向食管腺癌转化, 故而对于其检查及治疗越来越引起人们的重视。Barrett 食管主要采用胃镜下氩离子凝固术(APC)联合药物治疗, 但其治疗疗效目前仍在随访评判中, 本实验欲通过基因水平检验 Barrett 食管 APC 治疗的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对本院 2008~2011 年的住院及门诊患者, 按 Barrett 食管诊治共识(2005 重庆草案)制定的 Barrett 食管诊

断标准, 按照临床及病理学诊断, 筛选出 Barrett 食管病例 66 例, 男 37 例, 女 29 例, 年龄 29~68 岁; 其中舌型 24 例, 岛型 28 例, 全周型 14 例; 长节段型 Barrett 食管 12 例, 短节段型 Barrett 食管 54 例; 无肠化生 26 例, 低/中度肠化生 32 例, 重度肠化生 8 例。分为 3 组: 阳性对照组 16 例(A 组), 不进行治疗; APC 联合抑酸剂治疗组 26 例(B 组), APC 治疗后, 给予泮托拉唑 40 mg, 每天 1 次, 服用 3 个月; 抑酸剂药物治疗组 24 例(C 组), 泮托拉唑 40 mg, 每天 1 次, 服用 3 个月。

1.2 仪器与试剂 电子胃镜 EG-2901 型(日本 Pantax 公司),

* 基金项目: 重庆市卫生局资助项目(渝卫科技 2008-2-324)。 作者简介: 贾丽萍(1975~), 副主任医师, 硕士, 主要从事胃肠及肝病诊治研究。 # 共同第一作者。 △ 通讯作者, E-mail: mqxiang@sina.com。

多功能氩气刀(德国 ERBE 公司),Stratagene Mx3000P 荧光定量 PCR 仪(Stratagene 公司),RNA 提取试剂盒 RNeasy Mini Kit(美国 Qiagen,Valencia 公司)。

1.3 方法 (1)治疗前详细询问病史,仔细查体,症状包括典型反流症状(反酸、反食、胃灼热、胸痛)及其他不典型消化道症状(如上腹痛或不适、腹胀、恶心等)和消化道外症状(如咳嗽、咽痛等)。治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月随访患者,详细询问各种临床症状变化情况,包括在治疗多长时间后,各个症状好转的程度,缓解的时间,以及服药情况。(2)治疗前电子胃镜检查认真观察 Barrett 食管黏膜情况,包括位置、形状、大小、表面光滑度等,并取组织进行病理检查。Barrett 食管患者治疗后 3 个月、6 个月随访观察其胃镜下 Barrett 食管上皮消融情况。(3)采用实时荧光定量 PCR 检测治疗前、后 Barrett 食管黏膜 COX-2 mRNA 的表达。

1.4 Q-PCR 研究方法 采用 RNeasy Mini Kit 根据试剂盒说明进行操作提取总 RNA,然后以 DNase I Digesting Set 去除总 RNA 中的痕量 DNA。取 RNA 样品各 1 μg 为模板,采用 PrimeScript RT Master Mix Perfect Real Time,以 Oligo dT Primer 进行反转录合成总 cDNA 第 1 链。基因表达量检测利用 SYBR Premix Ex Taq II (Perfect Real Time)在 Stratagene Mx3000P 荧光定量 PCR 仪上进行实时荧光检测。利用 GenBank 中 COX-2 和内参基因 β-actin。扩增程序为:94 ℃ 2 min,94 ℃ 30 s,60 ℃ 1 min,72 ℃ 30 s,40 个循环;融解曲线测定为 55~95 ℃。每个试验设 3 次重复,数据由 MxPro QPCR 软件分析。见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)引物序列和基因序列号和内参引物(β-actin)序列

基因	引物序列
COX-2	正义链 5'-GCT CAA ACA TGA TGT TTG CAT TC-3'
	反义链 5'-GCT GGC CCT CGC TTA TGA-3'
β-actin	正义链 5'-GAG CGC GGC TAC AGC TT-3'
	反义链 5'-TCC TTA ATG TCA CGC ACG ATT T-3'

1.5 统计学处理 结果使用 SPSS16.0 软件,采用配对样本及独立样本 t 检验进行统计学分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前、后疗效 治疗后临床症状总缓解率如表 2 示。B 组和 C 组较 A 组差异有统计学意义(P<0.05),B 组和 C 组对症状缓解都有效,且二者症状缓解差异无统计学意义(P>0.05)。A 组和 C 组随访时发现内镜下 Barrett 食管黏膜形态未见明显变化,大小未见明显缩小,而 B 组随访时发现 26 例 Barrett 食管患者经 APC 联合抑酸剂治疗后 3 个月有 23 例(88.46%),6 个月有 20 例(76.92%)Barrett 食管黏膜已消融,代之以食管黏膜覆盖。

2.2 实时荧光定量 PCR 结果分析

2.2.1 总 RNA 琼脂糖凝胶电泳鉴定 提取的总 RNA 纯化后经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳检测,结果可以发现明显的 28S、18S 两条区带,且 28S 的亮度约是 18S 的 2 倍,说明从组织中提取的 RNA 完整性较好,并且无明显降解。见图 1。

2.2.2 比较两基因的扩增效率 COX-2 mRNA 在各病例组

黏膜组织中的表达参考 Langmann 等^[1]方法,进行 PCR 分析和标准曲线制作,COX-2 和 β-actin 的 Ct 值与拷贝数之间呈良好线性关系,相关系数(r)分别为 0.980 和 0.998,曲线斜率分别为 -2.961 和 -3.421。说明目的基因 COX-2 和内参基因 β-actin 扩增效率相似,实验结果可以应用 2^{-ΔΔCt} 法进行相对定量分析。

表 2 各组患者治疗前、后症状缓解比较[n(%)]

组别	n	症状缓解		
		治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	16	0	1(6.52)	2(12.50)
B 组	26	18(69.23)	21(80.76)	20(76.92)
C 组	24	16(66.67)	18(75.00)	15(62.50)

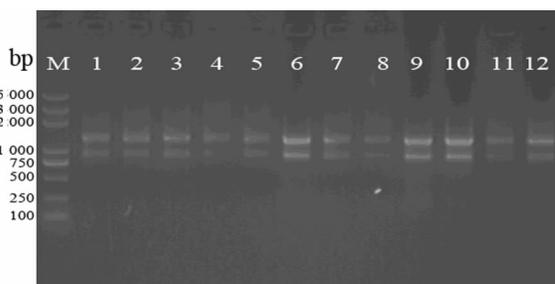


图 1 电泳检测纯化后总 RNA

2.2.3 融解曲线分析 采用 SYBR Green I 荧光嵌合法检测时,须通过融解曲线分析,确认 PCR 反应的特异性,理想的融解曲线应为单一峰型的曲线。实时荧光定量 PCR 结果分析:融解曲线分析结果采用 SYBR Green I 荧光嵌合法检测时,须通过融解曲线分析,确认 PCR 反应的特异性。本实验结果显示各 PCR 产物的融解曲线呈单一锐利峰型,说明 PCR 扩增属特异性扩增,所获结果可靠。

2.2.4 C 组 COX-2 表达水平降低,但跟治疗前比较差异无统计学意义,与 A 组及 B 组比较差异有统计学意义;B 组 COX-2 mRNA 的表达明显降低,与治疗前比较差异具有统计学意义,与 A 组比较,差异无统计学意义。见图 2。

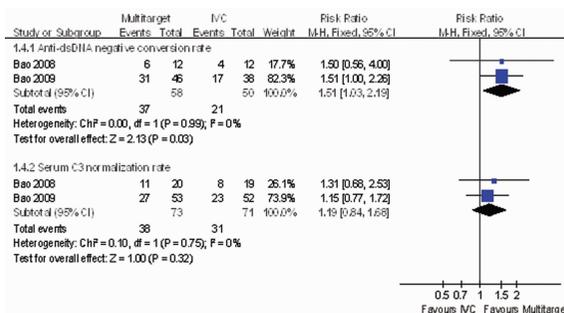


图 2 Barrett 食管治疗前、后 COX-2 mRNA 表达的比较

3 讨论

Barrett 食管是胃食管反流病(GERD)的并发症,可经过慢性胃食管反流→鳞状上皮增生→食管炎→Barrett 食管→肠上皮化生→异型增生→食管腺癌的过程产生、发展、演化成食管腺癌。西方国家的流行病学研究显示食管腺癌已逐渐取代鳞癌成为食管肿瘤中的最主要的病理类型^[2]。近年 Barrett 食管的发病率呈上升趋势,Barrett 食管发生食管癌的危险性较一

般人群高 30~125 倍^[3],80% 的食管腺癌发生于 Barrett 食管^[4]。因此,积极诊治 Barrett 食管防止其癌变具有重要的临床意义。目前 Barrett 食管的治疗方法主要包括药物治疗、手术治疗和内镜治疗。手术治疗有一定的风险和禁忌证,患者不易接受,目前仅用于部分重度不典型增生或已恶变的 Barrett 食管患者;药物治疗主要是抑酸治疗,内镜治疗方法主要有:激光、射频、热探头治疗,多极电凝术、APC、光动力治疗、内镜下黏膜切除术等^[5]。内镜治疗 Barrett 食管的技术在近年来发展较快,有研究结果显示内镜治疗 Barrett 食管在破坏化生上皮,保护深层组织上较前两种方法有独特的优势。

3.1 临床疗效 本研究结果显示使用抑酸剂治疗 Barrett 食管,用药后 1 个月有 66.67% 的患者症状缓解,治疗 3 个月后有 75.00% 的患者症状缓解,停药 3 个月后又见患者症状复发,症状缓解率降至 62.50%,但随访内镜观察 Barrett 食管黏膜未见明显缩小,病检未发现肠上皮化生逆转消失。临床研究显示,食管下端酸暴露是诱导鳞状上皮化生为柱状上皮的最主要因素。大剂量抑酸剂不但可以减少食管下端酸暴露,还可降低食管下端胆汁暴露,有效地缓解反流症状^[6]。有研究发现,强力抑酸可明显降低 Barrett 食管上皮发生异型增生的危险性^[7]。但多数实验结果表明抑酸剂治疗 Barrett 食管对缓解临床症状疗效较好,但不能消除 Barrett 食管上皮,且抑酸治疗对 Barrett 食管上皮的增殖分化无明显作用,不能阻止化生上皮向异型增生转化,不会减少癌变的危险性^[8]。本实验结果亦提示单纯抑酸剂治疗 Barrett 食管短期内可有效地缓解临床症状,对 Barrett 食管消融无明显作用,与大多数研究结果一致。

本实验结果显示使用 APC 联合抑酸剂治疗 Barrett 食管,治疗后症状可缓解,引起 Barrett 食管上皮消融且并发症少,仅有少数患者出现中上腹胀、胸骨后隐痛等不适,简单用药处理后并发症消失。消除、毁损 Barrett 食管上皮的非手术方式是通过内镜治疗,由于 Barrett 食管上皮消融不仅需要肠化生的再损伤,也需伴有无酸环境中鳞状上皮细胞增生愈合,作者使用安全的 APC 联合抑酸剂治疗 Barrett 食管,使用的氩气流量一般在 1~2 L/min,功率 50~60 W;APC 一次治疗的面积较大,明显优于多极电凝和热探头,同时还比激光治疗组织损伤深度浅,治疗深度一般小于 3 mm。Carlson 等^[9]认为完全消除肠化生黏膜损伤深度应达到 0.6 mm,而中重度不典型增生仅侵及食管黏膜上皮层,其厚度仅为 0.3~0.4 mm^[10]。APC 凝固组织深度可达 2~3 mm,故而氩气刀治疗深度较其他内镜方式浅,但已足够完全损毁化生黏膜及不典型增生以达到祛除癌前组织的目的。本实验结果也证实 APC 是可以有效祛除 Barrett 食管上皮,而约 23.10% 的患者出现 Barrett 食管复发,作者考虑与内镜操作者的技术熟练程度有关,与治疗深度不均匀,柱状上皮的残留有关,再者治疗后服用抑酸剂的剂量和时间的长短也可能有一定影响。研究结果提示 APC 联合抑酸剂治疗 Barrett 食管,可以有效缓解症状,祛除 Barrett 食管上皮,并代之以鳞状上皮,疗效显著,并发症少。

3.2 COX-2 的测定比较 此次研究还通过实时免疫荧光定量 PCR 检测了不同组别之间及 APC 治疗前后 COX-2 mRNA 的表达变化情况。COX 是花生四烯酸代谢的关键限速酶,它的两种异构体之一 COX-2 是诱导酶,其基因多态性可能通过改变 COX-2 基因的表达调控或基因产物的活性而影响肿瘤易感性,COX-2 可通过多种途径促进细胞恶变的进程,从而导致

Barrett 食管上皮过度增生和癌变^[11-12]。大量研究发现 Barrett 食管及相关腺癌中 COX-2 过度表达,会促进 Barrett 食管上皮和腺癌细胞的增殖^[13]。Dong 等^[14]研究了 EAC 发展进程中 4 个时期的 COX-2 mRNA 表达,发现 Barrett 食管化生组、非典型增生组和 EAC 组的 COX-2 的表达较正常食管鳞状上皮组明显增高,COX-2 mRNA 在 EAC 发展过程中的表达逐步增加,可能早期参与了 EAC 的形成。所以对 COX-2 的评估也可作为评价 Barrett 食管疗效的指标。本研究中单纯抑酸治疗后较治疗前 COX-2 表达水平降低,但跟治疗前比较差异无统计学意义,APC 联合抑酸剂治疗后 COX-2 mRNA 的表达明显降低,与治疗前比较差异具有统计学意义,与阳性对照组比较,差异无统计学意义,从 COX-2 mRNA 水平反映出 APC 联合抑酸剂组可以有效地消融 Barrett 食管并预防其癌变,与上面临床生化结果相印证。

3.3 作用机制探讨 APC 联合抑酸剂疗法在 Barrett 食管治疗中的显著性可能首先与 APC 技术的组织凝固深度有关。肠化生黏膜损伤深度为 0.6 mm,中重度不典型增生仅侵及食管黏膜上皮层,其厚度仅为 0.3~0.4 mm,而 APC 凝固组织深度可达 2~3 mm,可完全损毁化生黏膜以达到祛除癌前组织的目的。其次 APC 联合抑酸剂还可通过急性损伤刺激干细胞分化增殖、抑制酸反流实现鳞状上皮化。内镜下 APC 祛除化生的柱状上皮,会使食管下段黏膜受到医源性急性损伤,从而刺激食管下段细胞增生。位于食管腺体及食管上皮基底层的多能干细胞具有多向分化潜能,在酸反流的情况下,它可以向耐酸的柱状上皮方向分化,即 Barrett 食管起源及复发机制^[15-16]。而 APC 联合抑酸剂治疗时,会在患者接受 APC 治疗后给予抑酸剂治疗,抑制酸反流,在反流控制的情况下,多能干细胞在急性损伤的刺激下向鳞状细胞方向分化,从而达到 Barrett 食管上皮消融后再鳞状上皮化的结果。

单纯药物治疗,虽然可以通过抑制酸反流达到控制临床症状的目的,但因缺乏食管急性损伤刺激干细胞分化增殖,故无法实现 Barrett 食管上皮的消融。为减少癌变概率单纯药物治疗需长期、强力抑酸,但有学者提出,完全彻底的抑酸存在潜在的不良反应,如细菌过度增殖和长期高胃泌素血症,这些因素本身就有可能增加肿瘤发生的危险性,不主张长期强力应用抑酸药;而 APC 治疗加适当抑酸治疗经试验验证不仅可缓解症状、消融 Barrett 食管上皮,并发症少,还可降低 COX-2 表达水平,减少 Barrett 食管向 EAC 的转化,是安全、有效、实用的治疗 Barrett 食管的方法,而且 COX-2 mRNA 表达检测可以作为治疗效果判断的依据。同时作者也会在今后的工作中进一步随访和观察其远期治疗效果,期望对 Barrett 食管的防治提供理论依据。

参考文献:

- [1] Langmann T, Mauerer R, Zahn A, et al. Real time reverse transcription PCR expression profiling of the complete human ATP-binding cassette transporter superfamily in various tissues[J]. J Clin Chem, 2003, 49(2): 230-238.
- [2] 白文元, 蒋丽君. 从美国 Barrett 食管诊治指南借鉴[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(4): 426-428.
- [3] Lagarde SM, ten Kate FJ, Reitsma JB, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroe-

- sophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26):4347-4355.
- [4] Deviere J. Barrett's esophagus the new endoscopic modalities have a future[J]. *Gut*, 2005, 54(Suppl 1):33-37.
- [5] Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7):788-797.
- [6] Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, et al. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma[J]. *Endoscopy*, 2001, 33(3):257-261.
- [7] Menges M, Muller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4):331-337.
- [8] Elserag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitor are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(17):1877-1883.
- [9] Carlson N, Lechago J, Richter J, et al. Acid suppression therapy may not alter malignant progression in Barrett's metaplasia showing p53 protein accumulation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(12):1340-1345.
- [10] Grade A J, Shah IA, Medlin SM, et al. The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(1):18-22.
- [11] Peters FP, Kara MA, Rosmolen ED, et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(4):506-510.
- [12] Kristinsson JO, Westerveld PV, Morsche RHM, et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and the risk of esophageal adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(28):3493-3497.
- [13] Fitzgerald C. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: how does acid interfere with cell proliferation and differentiation[J]. *Gut*, 2005, 54(1):21-26.
- [14] Dong J, Dai J, Zhang M, et al. Potentially functional COX-2-1195G→A polymorphism increases the risk of digestive system cancers: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(6):1042-1050.
- [15] Vallbohmer D, Peters JH, Kuramochi IH, et al. Molecular determinants in targeted therapy for esophageal adenocarcinoma[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(5):476-481.
- [16] Koak Y, Winslet M. Changing role of in vivo models in columnar lined lower esophagus[J]. *Dis Esophagus*, 2002, 15(2):271-277.

(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-12)

(上接第 3739 页)

- 对卒中近期预后影响的前瞻性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(4):406-409.
- [2] 郭伟, 张杰. 关注卒中相关性肺炎[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(3):191-192.
- [3] 谢娟, 陆一鸣, 龙威, 等. 临床和实验室指标预测早发性卒中相关性肺炎的前瞻性研究[J]. *中国危重病急救医学杂志*, 2011, 23(1):24-27.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22(4):201-208.
- [5] 张帅, 韩芳, 林蕊艳, 等. CRP 及 PSI 评分在社区获得性肺炎中的应用价值[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(6):821-822.
- [6] 廖雪莲, 金晓东, 康艳, 等. 降钙素原在呼吸机相关性肺炎中的诊断作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(3):142-145.
- [7] 徐爱蕾, 王为. 降钙素原在感染性疾病中的应用进展[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(18):2253-2254.
- [8] Powell B, Smith I. The diagnostic role of procalcitonin in quinine-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2013, 41(1):131-132.
- [9] 张林, 余强, 郭宽鹏, 等. 降钙素原对儿童急性肾盂肾炎的诊断价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(2):85-87.
- [10] Corona A, Colombo R, Raimondi F. Procalcitonin serum levels: only a useful variable or a must to start antibiotic therapy in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):18-19.
- [11] 刘云峰, 童笑梅, 郑方圆, 等. 早产儿出生后早期血清降钙素原生理变化规律的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(2):81-84.
- [12] Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections[J]. *JAMA*, 2013, 309(7):717-718.
- [13] Jagminas L. Meta-analysis: procalcitonin-guided antibiotic therapy reduces treatment failure in acute respiratory infection[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(4):2-5.
- [14] Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(2):127-130.
- [15] Park JH, Choi SP, Wee JH. Is it cost-effective to use procalcitonin to predict outcome in community-acquired pneumonia in the ED response to the authors[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(2):428-429.

(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-12)