

倾向性评分匹配法评估手术联合术中放疗 在肝癌治疗中的安全性及有效性

胡旭辉 张业繁 冯勤付 李智宇 赵建军 赵宏 黄振 毕新宇 蔡建强

摘要 **目的** 倾向性评分匹配法(Propensity Score Matching, PSM)评估手术联合术中放疗治疗原发性肝癌的安全性及疗效。**方法** 收集2009~2012年于笔者医院肝胆外科行手术联合术中放疗(intraoperative electron radiotherapy, IOERT)的18例原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者的临床资料,其中16例经术后病理证实为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),2例为肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinomas, ICC);采用倾向性评分匹配方法,按照1:2比例从同期行单纯手术的原发性肝癌患者中筛选出36例做为对照组(32例HCC,4例ICC),比较两组患者术中及术后并发症发生情况及HCC患者术后早期(2年内)复发率。**结果** 所有患者均获随访,随访率100%。两组患者术中出血量、术后3个月内肝功能、凝血功能、血常规及术后住院天数的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),仅在手术时长方面,联合IOERT组长于单纯手术组($P = 0.000$)。此外,联合IOERT组术后出现1例急性肾功能衰竭和1例胸腔积液,单纯手术组术后出现1例肝创面出血。在疗效方面,以两组48例HCC患者为研究对象,联合IOERT组的HCC患者为16例,其中6例在2年内复发,早期复发率为37.5%;单纯手术组的HCC患者为32例,20例在2年内复发,早期复发率为62.5%,两组早期复发率的比较,差异有统计学意义($P = 0.048$)。**结论** 手术联合术中放疗治疗原发性肝癌安全可行,并能降低肝细胞癌术后早期复发率。

关键词 肝切除 术中放疗 肝癌 倾向性评分

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.012

Safety and Efficacy of Hepatectomy Combined Intraoperative Electron Radiotherapy for Liver Cancer: a Propensity Score Matching Analysis.

Hu Xuhui, Zhang Yefan, Feng Qinfu, et al. Department of Hepato-biliary Surgery, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To explore the safety and efficacy of patients with PLC undergoing hepatectomy combined IOERT after propensity score matching. **Methods** From 2009 to 2012, The clinical data of 18 patients with primary liver cancer undergoing hepatectomy combined IOERT were analyzed, including 16 cases of HCC and 2 cases of ICC confirmed by postoperative pathology. By using the Propensity score matching model(1:2), 36 patients were screened from patients receiving hepatectomy alone during the same period as control group (32 cases of HCC, 4 cases of ICC). To compare intraoperative and postoperative complications, and early postoperative recurrence(less than 2 years) of HCC patients between two groups. All patients were followed up regularly. **Results** All the patients were followed up, and the follow-up rate was 100%. No significant differences were observed in intraoperative bleeding volume, liver function, coagulation function, blood routine examination and postoperative hospital stay between two groups. However, the operative time between two groups was statistically difference($P = 0.000$). 2 patients of combination treatment group developed postoperative complications: 1 acute renal failure and 1 hydrothorax. 1 patient of control group developed liver wound bleeding. 6 HCC cases of combined IOERT group relapsed within 2 years, with the early recurrence rate of 37.5%, while 20 HCC cases of control group relapsed, with the early recurrence rate of 62.5%. The two groups was statistically difference($P = 0.048$). **Conclusion** The combination treatment of hepatectomy and IOERT for patients with PLC was safe. Hepatectomy combined IOERT can delay the early recurrence of HCC compared with Hepatectomy alone.

Key words Hepatectomy; Intraoperative radiotherapy; Liver cancer; Propensity score matching

我国是肝癌高发国,发生率和病死率均居世界首

位。我国肝癌发生率在所有恶性肿瘤中列第4位,病死率在所有肿瘤相关病死率中列第3位,每年约有42万人死于肝癌,占全世界肝癌死亡人数的55%^[1]。

基金项目:国家“十二五”科技重大专项基金资助项目(2012ZX10002016)

作者单位:北京协和医学院/中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科
通讯作者:毕新宇,电子信箱:beexy1971@163.com;蔡建强,电子信箱:caijianqiang188@sina.com

早中期PLC以手术切除为主,但术后早期复发率高,HCC术后1年和5年复发率约分别为35%和70%,且复发后能再次手术机会小,除手术外的其他

治疗措施对延长生存期效果均不理想^[2]。因此,探索以手术为主的综合治疗模式,降低术后早期复发率,成为改善 HCC 预后的关键。

随着影像技术的发展和放疗技术的不断进步,放疗在肝癌治疗中的地位得到显著提升。笔者医院已有研究表明,手术联合术后放疗可以改善中央型肝癌患者的预后^[3]。术中放疗已用于治疗胰腺癌和乳腺癌,但在 PLC 治疗中的研究极少,本研究的旨在初步探索手术联合术中放疗在肝癌治疗中的安全性及有效性^[4,5]。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2009 年 1 月~2012 年 12 月本课题组收治的 PLC 手术患者共 594 例,其中联合 IOERT 组 18 例,单纯手术组 576 例。收集数据包括:(1)人口特点:性别、年龄;(2)肿瘤特点:肿瘤数目、肿瘤最大直径、血管侵犯情况;(3)甲胎蛋白(AFP);(4)病毒性肝炎指标:乙肝表面抗原(HBsAg)、丙肝病毒抗体(Anti-HCV);(5)术前肝功能相关指标:丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(DBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT);(6)吲哚菁绿 15 分钟滞留率(ICG-15);(7)术后 2 次肝功能相关指标;(8)骨髓抑制程度:白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT);(9)其他并发症;(10)出院后 3 个月腹部 CT 或 MRI;(11)肿瘤复发情况。本研究获得中国医学科学院伦理委员会批准,并取得患者知情同意书。

2. 治疗方法:(1)手术切除:所有患者采用超声刀或超声乳化吸引刀将肿瘤完整切除。(2)术中放疗:联合 IOERT 组患者在肿瘤切除后,采用移动式电子线术中放疗专用加速器对瘤床进行照射。放疗计划由放疗科医师制定,以瘤床大小确定限光筒直径,范围 3.5~6.0cm,照射剂量为 12~16Gy。

3. PSM 概念及步骤:PSM 由 Rubin 和 Rosenbaum 在 1983 年首次提出,其概念是在给定一组协变量(潜在的混杂因素)的前提下,计算出任一研究对象分到试验组或对照的条件概率,即得分(PSM 最核心内容),对具有相近得分的研究对象进行匹配(1:1 或 1:n),目的在于消除回顾性研究中混杂因素对研究结果的影响^[6]。具体步骤如下:(1)协变量的选择:基于临床经验和研究目的选择需矫正的干扰因素,如人口学资料。(2)倾向值的估计:倾向值即得分,一般用 Logistic 回归来估计。(3)匹配方法的选择:常用的匹配方法有 1:1 或 1:K 临近匹配法、5→1 匹配

法及最优匹配法。(4)匹配后检验。(5)效应估计。

4. 随访:术后每月随访 1 次,由肝胆外科及病案室随访人员共同完成,随访截止日期为 2016 年 12 月 31 日,54 例患者均获随访,随访率 100%。

5. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行处理。根据各变量特点选用 *t* 检验、 χ^2 检验或秩和检验(Mann-Whitney *U*)进行显著性差异分析。正态或近似正态分布的资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,非正态分布的资料用 $M(Q_R)$ 描述,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PSM 过程及结果:首先以联合 IOERT 组中 16 例 HCC 患者为基准组,选择性别、年龄、肿瘤数目、肿瘤最大直径、血管侵犯情况、AFP、ALT、AST、ALP、DBIL、ALB、PT、ICG-15、HBsAg 及 Anti-HBV 共 15 个因素作为匹配的协变量,卡钳值取 0.02,采用 1:2 临近匹配法从单纯手术组中成功筛选出 32 例 HCC 患者作为对照组。同法再从单纯手术组中筛选出 4 例 ICC 患者与联合 IOERT 组的 2 例 ICC 患者进行匹配。显著性差异分析显示,经匹配后两组患者项目的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2. 安全性:由于放射性肝损伤(radiation-induced hepatic disease, RILD)可发生于治疗后的 3 个月内,因此对出院前及出院后 3 个月内安全性指标分别采集做对比。2 次采集的指标均代表各阶段肝功能和骨髓抑制的最差状态,即 ALT、AST、ALP、TBIL、PT 取峰值,WBC、PLT、ALB 取最低值。结果显示,两组患者在 ALT、AST、ALP、ALB、TBIL、PT、WBC、PLT、术中出血量及术后天数上的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2、表 3)。在手术时长方面,联合 IOERT 组明显长于单纯手术组,两组差异有统计学意义($P = 0.000$,表 2)。此外,在联合 IOERT 组中,1 例患者出现胸腔积液,行胸腔穿刺引流;1 例患者术后第 2 天出现急性肾功能衰竭,行肾脏替代治疗,1 周后肾功能恢复正常。单纯手术组 1 例患者发生术后肝创面出血,经二次手术止血。两组患者均无胆瘘、肺部感染、腹腔感染、切口感染及死亡等并发症发生。

3. HCC 早期复发情况:联合 IOERT 组的 HCC 患者为 16 例,其中 6 例在 2 年内复发,早期复发率为 37.5%;单纯手术组的 HCC 患者为 32 例,20 例在 2 年内复发,早期复发率为 62.5%,两组比较差异有统计学意义($P = 0.048$)。

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	手术联合放疗组 (n=18)	单纯手术组 (n=36)	$t/\chi^2/\text{Mann-Whitney } U$	P
年龄(岁)	58.1 ± 6.2	56.0 ± 12.1	0.816	0.418
性别[n(%)]			0.000	1.000
男性	16(88.9)	33(91.7)		
女性	2(11.1)	3(8.3)		
TBIL[μmol/L, M(Q _R)]	9.4(7.9)	10.7(7.4)	385.000	0.263
ALB(g/L)	41.5 ± 3.0	43.0 ± 3.7	-1.558	0.125
ALT(U/L)	57.8 ± 27.6	61.3 ± 23.5	0.498	0.713
ALP[U/L, M(Q _R)]	66.5(19.8)	67.0(17.8)	368.000	0.418
PT(s)	11.8 ± 0.9	11.8 ± 0.7	0.051	0.959
PLT(×10 ⁹)	189.1 ± 93.0	193.0 ± 89.7	-0.557	0.612
ICG-15			0.000	1.000
≥10%	0	0		
<10%	18	36		
HBsAg[n(%)]			1.929	0.165
(+)	12(66.7)	30(83.3)		
(-)	6(33.3)	6(16.7)		
Anti-HCV[n(%)]			0.000	1.000
(+)	0(0.0)	0(0.0)		
(-)	18(100.0)	36(100.0)		
AFP[n(%)]			0.043	0.836
≥400ng/ml	6(33.3)	11(30.6)		
<400ng/ml	12(66.7)	25(69.4)		
肿瘤最大直径[cm, M(Q _R)]	5.0(3.0)	4.1(4.2)	245.500	0.149
肿瘤多灶[n(%)]			0.000	1.000
是	1(0.1)	2(0.1)		
否	17(0.9)	34(0.9)		
微血管侵犯[n(%)]			0.337	0.562
有	4(22.2)	5(13.9)		
无	14(77.8)	31(86.1)		

表 2 两组出院前肝功能、血常规及术中情况对比

项目	手术联合放疗组 (n=18)	单纯手术组 (n=36)	$t/\chi^2/\text{Mann-Whitney } U$	P
ALT(U/L)	289.0(317.5)	270.5(215.0)	299.000	0.646
AST(U/L)	250.5(297.8)	265.5(183.0)	312.000	0.826
ALP(U/L)	81.9 ± 25.6	80.7 ± 26.3	0.162	0.872
ALB(g/L)	29.6 ± 1.9	29.5 ± 2.4	0.217	0.829
TBIL(μmol/L)	22.1 ± 9.5	21.1 ± 9.0	0.355	0.724
PT(s)	11.1 ± 1.7	10.9 ± 1.8	0.469	0.641
WBC(×10 ¹²)	7.2 ± 2.6	6.8 ± 2.7	0.453	0.653
PLT(×10 ⁹)	107.5(48.3)	115.5(52.0)	356.000	0.557
术中出血(ml)	100.0(525.0)	225(450)	370.500	0.376
手术时长(min)	285.0(121.3)	170(96.25)	72.000	P < 0.001
术后住院天数	8(2.5)	9(3.1)	448.500	0.121

除 WBC、ALP、TBIL 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示外,其余均以 M(Q_R) 表示

表 3 两组出院后 3 个月内肝功能、血常规对比

观察指标	手术联合放疗组 (n=18)	单纯手术组 (n=36)	$t/\chi^2/\text{Mann-Whitney } U$	P
ALT(U/L)	121.0(55.3)	112.0(52.5)	316.000	0.883
AST(U/L)	102.2(36.8)	116.5(45.5)	345.000	0.700
ALP(U/L)	76.3 ± 13.0	72.3 ± 13.7	1.029	0.308
ALB(g/L)	34.6 ± 2.9	34.3 ± 2.6	0.380	0.705
TBIL(μmol/L)	18.1(9.3)	17.4(6.4)	306.500	0.748
PT(s)	9.70 ± 1.1	10.1 ± 1.7	-0.882	0.382
WBC(×10 ¹²)	5.7 ± 1.2	6.1 ± 1.2	-1.076	0.287
PLT(×10 ⁹)	148.9 ± 52.9	147.6 ± 45.6	0.098	0.922

除 WBC、PLT、ALP、ALB 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示外,其余均以 M(Q_R) 表示

讨 论

对于早中期 HCC, 手术切除仍是首选的根治性治疗方式, 但术后复发率高, 总体预后不佳。HCC 术后初次复发多局限于肝脏, 复发的形式分为肝内转移 (intrahepatic metastasis, IM) 和多中心复发 (multicentric occurrence, MO), 早期复发 (2 年内) 以 IM 为主, 而晚期复发多为 MO。如复发后接受进一步治疗, MO 的预后明显优于 IM^[7]。与早期复发相关的危险因素主要为较晚肿瘤分期、微血管侵犯、微卫星病灶和 AFP > 400ng/ml, 晚期复发相关的危险因素主要为多结节、肝硬化和肝炎活动^[8, 9]。

过去几十年, 已有多项针对 HCC 术后辅助治疗的探索性研究, 涉及的治疗措施包括抗病毒治疗、系统化疗、靶向治疗、经肝动脉化疗栓塞 (TACE)、免疫治疗、核苷 (酸) 类似物、维生素 K₂ 类似物、¹³¹I、支链氨基酸及肝素酶抑制剂 PI-88 等治疗^[10-13]。然而, 以上方法在临床应用上仍存在较大争议, 目前尚无公认有效的辅助治疗措施。

以上研究多以全身治疗为主, 根据 HCC 术后复发特点, 抗病毒等全身治疗侧重于预防远期的多中心复发。尽管 TACE 和 ¹³¹I 属于局部治疗, 但为避免对肝功能造成叠加损伤, 其与手术实施的间隔通常不少于 1 个月, 这对早期杀灭瘤床潜在的微小转移灶效果不佳。因此, 积极探索能够安全用于术中的局部治疗措施, 在肿瘤切除后即时杀灭瘤床潜在微小转移灶, 降低肝内转移发生率, 是预防 HCC 术后早期复发的关键。

放疗用于治疗肝癌由来已久, 但由于全肝对放射线的耐受量较低及放疗导致的肝损伤, 使放疗在肝癌的应用受到制约。近些年, 随着影像技术的发展和放疗技术的不断进步, 部分肝体积对放疗的耐受剂量得到重新认识, 精确放疗和大剂量照射明显提高了肝癌放疗的疗效。从最初以缓解症状为目的的全肝照射到目前能够根治小肝癌的立体定向体部放疗 (Stereotactic body radiotherapy, SBRT)^[6], 放疗在肝癌治疗中的地位有了显著提升^[14]。

IOERT 是指手术过程中, 将肿瘤切除后给予瘤床足量的单次照射治疗, 与常规外照射相比, 具有定位精确, 靶区剂量均匀, 表面剂量高, 深部剂量低等优点。IOERT 已被证实能够安全地用于乳腺癌和胰腺癌^[15]。

全肝常规放疗的安全剂量约为 30Gy (2Gy/次), 超过 30Gy 放射性肝损伤的发生率显著增加^[16]。如

果只是部分肝脏受到照射, 如适形调强放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT), 其耐受剂量可高达 90Gy 而无肝损伤的表现^[17]。RILD 通常出现在放疗后的 3 个月内, 主要表现为疲劳、体重增加、肝肿大、无黄疸性腹腔积液及特异性 ALP 升高^[18]。合并肝硬化或慢性肝病者 RILD 发生率增加。本研究中, IOERT 照射剂量为 12 ~ 16Gy。

经过倾向性评分匹配, 能有效减少回顾性研究的混杂偏倚和选择偏倚, 从而达到随机对照研究的组间平衡性。在 PSM 基础上对研究对象术后资料及肿瘤复发情况展开分析。结果显示两组患者术后肝功能、血常规、术中出血量及住院时长的差异均无统计学意义, 放疗特异性并发症 RILD 及骨髓抑制均未发生。其中, 联合 IOERT 组中有 1 例患者出现急性肾功能衰竭, 经肾脏代替治疗后肾功能恢复正常。查阅相关文献, 放疗所致靶区外脏器功能障碍情况较罕见, 且该例患者术后合并肾前灌注不足因素, 因此推测与 IOERT 并无直接相关性。此外, 在手术时长上, 联合术中放疗组明显长于单纯手术组, 原因在于 IOERT 专用加速器的术中调试花费一定时间。

放疗对肝脏的损伤与照射范围、照射剂量、照射时间及肝硬化程度有关, 而照射范围与肿瘤大小密切相关。在本研究中, 联合 IOERT 组肿瘤最大直径的中位数约为 5cm, 所有患者 Child - pugh 分级均为 A 级, ICG - 15 均 < 10%, 说明手术联合 IOERT 的治疗模式对于选择性 HCC 患者安全性可靠。

对两组 48 例 HCC 患者肿瘤早期复发情况进行统计, 结果显示, 联合 IOERT 组 2 年内共有 6 例复发, 其中 1 例为锁骨上淋巴结转移, 其余 5 例均为肝内转移, 无切缘复发, 2 年内复发率 37.5%。单纯手术组 20 例复发, 其中 1 例为肺转移, 其余 19 例均为肝内转移, 2 年累积复发率为 62.5%。两组差异有统计学意义 ($P = 0.048$), 说明手术联合术中放疗可能能够降低 HCC 术后早期复发率。此外, 联合 IOERT 组中 3 例 HCC 患者术后病理证实合并微血管侵犯, 3 例均无复发; 单纯手术组 4 例 HCC 患者合并微血管侵犯, 其中 3 例出现肝内转移。推测联合 IOERT 组可能是通过控制瘤床潜在的微血管侵犯来降低 HCC 术后早期复发率。

综上所述, 手术联合术中放疗是治疗肝细胞肝癌安全可行的措施, 虽然手术时间较单纯手术切除有所延长, 有增加潜在手术风险的可能, 但在本研究中未出现手术相关不良事件的增加。随着对新型治疗模

式的不断探索和完善,提高多学科诊治的契合程度,有望缩短总手术时间,从而充分发挥局部联合治疗控制 HCC 术后早期复发的优势。当然,本研究主要目的是探索手术联合术中放疗治疗模式的安全可行性,入组病例数较少,未来还需要更大样本量的随机对照临床研究来进一步明确术中放疗在肝癌治疗中的意义。

参考文献

- 1 Chen W,Zheng R,Badde PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132
- 2 Tabrizian P,Jibara G,Shrager B, et al. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection [J]. Annals of Surgery, 2015, 261(5): 947 - 955
- 3 Yu W,Wang W,Rong W, et al. Adjuvant radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinomas after hepatectomy with narrow margin (<1cm): a prospective randomized study [J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(3): 381 - 392
- 4 Farrell TJ,Barbot DJ,Rosato FE, et al. Pancreatic Resection Combined With Intraoperative Radiation Therapy for Pancreatic Cancer [J]. Annals of Surgery, 1997, 226: 166 - 169
- 5 Veronesi U,Orecchia R,Luini A, et al. Full - Dose Intraoperative Radiotherapy With Electrons During Breast - Conserving Surgery [J]. Annals of Surgery, 2005, 242(1): 101 - 106
- 6 Kwon JH,Bae SH,Kim JY, et al. Long - term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 475
- 7 Wu JC,Huang YH,Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B - related hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Hepatology, 2009, 51(5): 890 - 897
- 8 Imamura H,Matsuyama Y,Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. Journal of Hepatology, 2003, 38(2):

- 200 - 207
- 9 Cheng Z,Yang P,Qu S, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. HPB (Oxford), 2015, 17(5): 422 - 427
- 10 Lu LC,Cheng AL,Poon RT. Recent advances in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(4): 427 - 434
- 11 Jeng WJ,Lin CC,Chen WT, et al. Adjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment [J]. Digestive Diseases, 2014, 32(6): 747 - 754
- 12 Zhu GQ,Shi KQ,Yu HJ, et al. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma;a systematic review with network meta - analysis [J]. Oncotarget, 2015, 6(20): 18151 - 18161
- 13 Kudo M. Adjuvant Therapy after Curative Treatment for Hepatocellular Carcinoma [J]. Oncology, 2011, 81(suppl 1): 50 - 55
- 14 Ohri N,Dawson LA,Krishnan S, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(9): djw133
- 15 Debenham BJ,Hu KS,Harrison LB. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy [J]. The Lancet Oncology, 2013, 14(11): e457 - e464
- 16 Dionisi F,Guarneri A, Dell'Acqua V, et al. Radiotherapy in the multidisciplinary treatment of liver cancer: a survey on behalf of the Italian Association of Radiation Oncology [J]. Radiol Med, 2016, 121(9): 735 - 743
- 17 Ben - Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high - dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34): 8739 - 8747
- 18 Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation - induced liver disease using the Lyman ntcp model [J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2002, 53(4): 810 - 821

(收稿日期:2017-02-03)
(修回日期:2017-02-09)

(上接第38页)

- 7 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580 - 637
- 8 Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2013, 3(4): 303 - 312
- 9 Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment [J]. Emerg Med Pract, 2012, 14(3): 1 - 15
- 10 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis - related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure [J]. Intens Care Med, 1996, 22(7): 707 - 710
- 11 Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis [J]. Ame J Med Sci, 2003, 326(326): 79 - 88
- 12 Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature [J]. Netherlands J Med, 2009, 67(9): 272 - 283
- 13 Fisk DT, Bradley SF. Rhabdomyolysis induced by Salmonella enterica

- serovar Typhi bacteraemia [J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(7): 595 - 597
- 14 Caron F, Robert R, Badia P, et al. Rhabdomyolysis in community - acquired pneumonia [J]. La Revue De Méd Intern, 1994, 15(4): 240 - 243
- 15 Borgatta B, Pérez M, Vidaur L, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(7): 1152 - 1161
- 16 Betrosian A, Thireos E, Kofinas G, et al. Bacterial sepsis - induced rhabdomyolysis [J]. Inten Care Med, 1999, 25(5): 469 - 474
- 17 Chen SC, Liu KS, Chang HR, et al. Rhabdomyolysis following pandemic influenza A (H1N1) infection [J]. Netherlands J Med, 2010, 68(1): 317 - 319
- 18 Meisner M. Update on procalcitonin measurements [J]. An Laborat Med, 2014, 34(4): 263 - 273

(收稿日期:2016-09-17)
(修回日期:2016-10-10)