

重症监护室老年腹腔感染的临床特点和死亡危险因素分析

杜春红 刘国生 杜伟程 郑燕梅 尤德源 孙旭日 刘玉琪

福建医科大学附属第二医院重症医学科,泉州 362000

通信作者:刘玉琪,Email:fjydfseyicu@163.com

Clinical characteristics and mortality factors analysis of elderly patients with abdominal infection in intensive care units

Du Chunhong, Liu Guosheng, Du Weicheng, Zheng Yanmei, You Deyuan, Sun Xuri, Liu Yuqi

【摘要】 目的 探讨重症监护室(ICU)老年腹腔感染患者的临床特点以及影响死亡的危险因素。方法 采用观察性研究方法,收集2018年1月1日至2022年12月31日于福建医科大学附属第二医院ICU治疗的64例65岁及以上胃肠道来源的老年腹腔感染患者的临床资料。中位年龄72(69~79)岁,其中男性42例。根据临床结局的不同分为死亡组(36例)和存活组(28例)。比较两组的临床特点,并将两组间比较 $P<0.1$ 的因素采用logistics二分类回归分析法进行死亡暴露因素多因素分析。结果 本组64例老年腹腔感染患者的病死率为56.3%(36/64)。死亡组与存活组在年龄、性别、营养风险评分NRS-2002、感染部位来源、检出菌种的构成、耐药情况、外科干预时间、机械通气时间、气管切开比例、血液净化治疗比例、初始抗生素药物选择、营养支持治疗以及住院天数和ICU入住时间上的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与存活组比较,死亡组患者合并心脏基础疾病的比例较高,病情严重程度评分更为严重,血清纤维蛋白原水平更低,日均费用更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素结果分析显示,合并心脏基础疾病(OR:22.01,95%CI:1.33~364.10, $P=0.031$)、序贯器官衰竭评分(SOFA)每增加1分(OR:1.41,95%CI:1.04~1.90, $P=0.026$)为老年腹腔感染患者死亡的独立危险因素,血清纤维蛋白原水平每增加1个单位(OR:0.61,95%CI:0.41~0.91, $P=0.015$)为老年腹腔感染患者存活的保护性因素。结论 老年腹腔感染病死率较高,合并心脏病以及SOFA评分增加是其死亡的独立危险因素,纤维蛋白原水平高是其保护性因素。

【关键词】 腹腔感染; 老年患者; 重症监护室; 死亡; 危险因素

基金项目:福建省中青年科研重大项目(2021ZQNZD008);福建医科大学启航基金项目(2020QH1127)

腹腔感染包括多种来源途径的感染,是重症监护室(intensive care unit, ICU)内感染性疾病发病和死亡第二常见的病因,仅次于肺炎^[1-2]。人口老龄化的发展使得老年危重患者的比例不断增加,医学的发展,尤其是ICU监护技术的普及完善,使得急危重症患者急性期存活率提高。年龄增长所致的免疫功能下降、慢性合并症多、营养不良、虚弱等病理生理特点以及社会经济地位的改变,可能对老年患者的预后产生不良影响^[3]。然而,老龄化对腹腔感染患者的临床特点、结局影响并未被充分熟知,本文旨在探讨老年

腹腔感染患者的临床特点、临床结局。

一、资料与方法

1. 研究对象:本研究采用回顾性观察性研究方法。

纳入标准:(1)继发性腹膜炎:继发于空腔脏器穿孔、脓肿、腹内脏器缺血性坏死、腹内穿通伤等所致的感染;(2)第3类型腹膜炎:继发性腹膜炎成功控制48 h后持续存在或复发的腹膜炎^[4];(3)来源于胃、十二指肠、小肠、结肠、回肠所致的感染;(4)年龄 ≥ 65 岁;(5)住ICU时间 ≥ 1 d。排除标准:原发性腹膜炎。

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230717-00002

收稿日期 2023-07-17 本文编辑 王静

引用本文:杜春红,刘国生,杜伟程,等.重症监护室老年腹腔感染的临床特点和死亡危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(9):869-873. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230717-00002.



根据上述标准,收集 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日于福建医科大学附属第二医院 ICU 治疗的 64 例 65 岁及以上胃肠道来源的老年腹腔感染患者的临床资料。中位年龄 72(69~79)岁,其中男性 42 例,女性 22 例。根据临床结局的不同分为死亡组(36 例)与存活组(28 例)。本研究开展经医院伦理委员会审批通过,审批号:[2023]福医附二伦理审字(271)号。患者或授权家属均签署知情同意书。

2. 治疗方式:治疗原则为控制感染和器官功能维护。治疗手段包括手术、外科引流、机械通气、气管切开、血液净化、抗感染、营养支持治疗等。

3. 观察指标:(1)基本情况:收集患者年龄、性别、合并症、营养风险评分(nutrition risk screening-2002, NRS-2002)、感染部位来源、感染病原体及耐药情况。(2)入 ICU 24 h 内病情严重程度评分:包括急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)。生化指标选取入 ICU 或腹腔感染发病 48 h 内最差值,包括血白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、血纤维蛋白原、血清白蛋白、降钙素原、血清胆碱酯酶、血清前白蛋白等指标。(3)治疗指标:收集包括发病至外科干预时间、机械通气时间、是否气管切开、是否接受血液净化治疗、抗感染方案和营养治疗方案等。(4)结局指标:住院天数、日均费用、住 ICU 天数和住院并发症等。

4. 统计学方法:采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验进行比较;非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间的比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。采用例(%)表示计数资料,应用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。将两组间比较 $P < 0.1$ 的因素采用 logistic 二分类回归分析法进行死亡暴露多因素分析。

二、结果

1. 两组治疗前临床资料的比较:本组 64 例老年腹腔感染患者的病死率为 56.3%(36/64)。死亡组与存活组在年龄、性别、营养风险评分 NRS-2002、感染部位来源、检出菌种的构成以及耐药情况上的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组合并基础疾病的比较,除死亡组患者合并心脏基础疾病的比例较高、差异有统计学意义之外,其他基础疾病差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与存活组比较,死亡组的病情严重程度评分更为严重,血清纤维蛋白原水平更低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组治疗情况的比较:两组在发病至外科干预时间、机械通气时间、气管切开比例、血液净化治疗比例、初始抗生素药物选择以及营养支持治疗上的差异未见统计学意义(均 $P > 0.05$)。与存活组比较,死亡组的日均费用更高,但两组住院天数和住 ICU 天数的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

3. 死亡相关因素分析:将表 1 和表 2 中两组比较 $P < 0.10$ 的因素纳入多因素分析中,结果显示,合并心脏基础疾病

(OR=22.01, 95%CI: 1.33~364.10, $P=0.031$)、SOFA 评分每增加 1 分(OR=1.41, 95%CI: 1.04~1.90, $P=0.026$)为老年腹腔感染患者死亡的独立危险因素,血清纤维蛋白原水平每增加 1 个单位(OR=0.61, 95%CI: 0.41~0.91, $P=0.015$)为老年腹腔感染患者存活的保护性因素。

三、讨论

本研究回顾性分析 ICU 收治的 64 例老年腹腔感染患者的临床特点,发现该组患者的总病死率为 56.3%。与存活组比较,死亡组合并心脏疾病患者比例高,APACHE II 评分和 SOFA 评分高,且日均费用高。多因素分析显示,合并心脏病、高 SOFA 评分者死亡风险增加,纤维蛋白原水平升高者死亡风险降低。

老龄化的发展导致老年性危重患者增多,这类患者常合并多种伴随疾病,更易获得感染等医院获得相关的并发症。老年危重患者增多导致更高的住院率及 ICU 入住^[5]。文献报道,年龄 >75 岁的腹腔感染患者死亡风险明显升高^[6-7]。Dimopoulos 等^[3]发现,ICU 感染患者中,年龄 >85 岁是死亡风险增加的独立预测因素。Maseda 等^[8]及 Salamone 等^[7]的研究显示,年龄增长是影响继发性腹膜炎患者死亡的因素。Kostoula 等^[5]研究显示,年龄 >60 岁与病死率高相关,而 >80 岁预后最差。Blot 等^[9]的研究中指出,随着年龄增加,死亡风险升高(OR=1.03, 95%CI: 1.02~1.04)。然而,本研究结果未见年龄对死亡结局的影响,这与 2017 年的一篇报道中所述的年龄并非腹腔感染患者不良结局的独立预测因素相符^[10]。但由于各研究关于年龄的划分均不相同,无法直接明确年龄对腹腔感染患者死亡风险的影响,未来仍需要大样本研究充分阐述。

Blot 等^[9]在严重腹腔感染患者死亡独立危险因素的研究中指出,合并心脏疾病者死亡风险是无心脏疾病者的 1.86~1.92 倍,随着 SOFA 评分的提高,死亡风险逐步提高,这些均与本研究所观察到的结果相一致。该研究同时还观察到了肝衰竭对死亡结局的影响,但本研究未发现死亡组与存活组间存在心脏疾病以外的合并症以及并发症的差别。

已有报道指出,纤维蛋白原水平升高预示脓毒症患者有更好的总体存活率^[11-12],在小儿脓毒症患者开展的研究也提示,纤维蛋白原水平降低与脓毒症患者死亡风险升高相关^[13-14]。Yao 等^[11]在研究中使用限制性立方样条和倾向性评分匹配等方法,发现纤维蛋白原水平升高预示脓毒症患者有更好的总体存活率,但纤维蛋白原水平的降低可能无法用于预测死亡风险。本研究发现,纤维蛋白原水平是老年腹腔感染患者存活的保护性因素,随着纤维蛋白原升高,死亡风险降低。但本研究只纳入了老年患者发病初期的纤维蛋白原水平,未纳入整个诊疗过程中其水平的波动以及输注纤维蛋白原是否对整体病死率产生影响,因此纤维蛋白原作为死亡的保护性因素,其升高与降低是如何影响病死率的,未来需要更多的研究阐述。

在腹腔感染的感染源方面,既往报道指出,对于年龄 ≥ 65 岁者,腹腔感染来源于结直肠及胆道的比例高,年

表 1 死亡组与存活组老年腹腔感染患者治疗前临床资料的比较

| 临床资料 | 死亡组(36例) | 存活组(28例) | 统计值 | P值 |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------|
| 年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$] | 74(68, 78) | 71(69, 80) | $Z=-0.834$ | 0.404 |
| 男性[例(%)] | 23(63.9) | 19(67.9) | $\chi^2=0.110$ | 0.740 |
| 营养风险评分NRS-2002[分, $M(Q_1, Q_3)$] | 5(4, 6) | 5(5, 6) | $Z=0.913$ | 0.374 |
| 合并基础疾病[例(%)] | 27(75.0) | 20(71.4) | $\chi^2=0.103$ | 0.748 |
| 高血压(冠心病、风湿性心脏病) | 18(50.0) | 10(35.7) | $\chi^2=1.306$ | 0.253 |
| 糖尿病 | 4(11.1) | 4(14.3) | - | 0.721 |
| 心脏疾病 | 10(27.8) | 1(3.6) | - | 0.017 |
| 慢性肺病 | 0 | 1(3.6) | - | 0.438 |
| 慢性肾病 | 2(5.6) | 1(3.6) | - | 1.000 |
| 神经疾病(中风、帕金森病) | 3(8.3) | 6(21.4) | - | 0.163 |
| 免疫受损者(自身免疫病、移植病史) | 2(5.6) | 1(3.6) | - | 1.000 |
| 恶性肿瘤 | 5(13.9) | 3(10.7) | - | 1.000 |
| 甲状腺功能异常 | 2(5.6) | 4(14.3) | - | 0.391 |
| 慢性肝病 | 2(5.6) | 0 | - | 0.500 |
| 感染部位来源[例(%)] | | | | |
| 上消化道 | 8(22.2) | 12(42.9) | $\chi^2=3.122$ | 0.077 |
| 下消化道 | 23(63.9) | 15(53.6) | $\chi^2=0.695$ | 0.404 |
| 来源不明 | 5(13.9) | 1(3.6) | - | 0.219 |
| 检出菌种阳性[例(%)] | 22(61.1) | 11(39.3) | $\chi^2=3.004$ | 0.083 |
| 大肠埃希菌 | 7(19.4) | 3(10.7) | - | 0.492 |
| 肺炎克雷伯杆菌 | 4(11.1) | 0 | - | 0.125 |
| 非发酵菌 | 4(11.1) | 4(14.3) | - | 0.721 |
| 肠球菌 | 11(30.6) | 3(10.7) | $\chi^2=3.628$ | 0.057 |
| 真菌 | 2(5.6) | 2(7.1) | - | 1.000 |
| 耐药情况[例(%)] | | | | |
| 产ESBL菌株 | 7(19.4) | 3(10.7) | - | 0.492 |
| 耐碳青霉烯(CRO)菌株 | 2(5.6) | 4(14.3) | - | 0.391 |
| 多重耐药菌株 | 11(30.6) | 6(21.4) | $\chi^2=0.673$ | 0.412 |
| 病情严重程度评分(分, $\bar{x}\pm s$) | | | | |
| APACHE II 评分 ^a | 23.5 \pm 5.0 | 19.9 \pm 7.2 | $t=2.250$ | 0.029 |
| 去除年龄后 APACHE II 评分 | 18.2 \pm 5.1 | 14.5 \pm 7.1 | $t=2.282$ | 0.027 |
| SOFA 评分 ^b | 10.6 \pm 3.7 | 7.3 \pm 3.9 | $t=3.390$ | 0.001 |
| 血液生化学检测指标 | | | | |
| 白细胞计数[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$] | 14.5(3.8, 22.6) | 17.7(11.7, 19.7) | $Z=-0.531$ | 0.594 |
| 血红蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$) | 104.8 \pm 26.9 | 112.3 \pm 25.1 | $t=-1.125$ | 0.265 |
| 血小板[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$] | 101.0(24.8, 172.0) | 163(55, 299) | $Z=-1.926$ | 0.054 |
| 降钙素原[$\mu g/L, M(Q_1, Q_3)$] | 37.2(13.5, 74.5) | 16.3(4.8, 62.7) | $Z=-1.064$ | 0.287 |
| 纤维蛋白原[g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 3.9(2.8, 4.9) | 5.6(4.5, 6.9) | $Z=-3.210$ | 0.010 |
| 凝血酶原时间[s, $M(Q_1, Q_3)$] | 16.6(13.7, 20.0) | 16.6(15.4, 19.8) | $Z=-0.965$ | 0.335 |
| 白蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 24.8(22.5, 29.1) | 26.6(22.3, 28.9) | $Z=-0.754$ | 0.451 |
| 血清胆碱酯酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 2 204(1 939, 4 907) | 2 545(1 996, 3 146) | $Z=-0.819$ | 0.413 |
| 前白蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 0.07(0.03, 0.08) | 0.07(0.05, 0.09) | $Z=-0.638$ | 0.523 |

注:^a为急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II 评分);^b序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA);“-”表示无数据,采用的统计学方法为 Fisher 精确概率法

表 2 死亡组与存活组老年腹腔感染患者治疗后临床资料的比较

| 治疗后临床资料 | 死亡组(36例) | 存活组(28例) | 统计值 | P值 |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------|--------|
| 发病至外科干预时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 24(7, 48) | 36(12, 72) | $\chi^2=0.715$ | 0.687 |
| 机械通气时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 96(32, 240) | 187(40, 370) | Z=0.945 | 0.334 |
| 气管切开比例[例(%)] | 3(8.3) | 7(25.0) | - | 0.090 |
| 血液净化治疗比例[例(%)] | 14(38.9) | 8(28.6) | 0.743 | 0.389 |
| 初始抗生素药物选择[例(%)] | | | | |
| 经验性覆盖G-菌、厌氧菌 | 35(97.2) | 28(100) | - | 1.000 |
| 经验性覆盖肠球菌 | 26(72.2) | 19(67.9) | $\chi^2=0.144$ | 0.705 |
| 真菌 | 10(27.8) | 9(32.1) | $\chi^2=0.144$ | 0.705 |
| 营养支持治疗[例(%)] | 25(55.6) | 25(89.3) | $\chi^2=3.628$ | 0.057 |
| 全肠外营养治疗 | 20(55.6) | 14(50.0) | $\chi^2=0.195$ | 0.659 |
| 肠外混合肠内营养治疗 | 6(16.7) | 10(35.7) | $\chi^2=3.408$ | 0.081 |
| 7 d内恢复肠内营养治疗 | 3(8.3) | 5(17.9) | - | 0.282 |
| 全肠内营养治疗 | 0 | 1(3.6) | - | 0.438 |
| 并发症情况[例(%)] | | | | |
| 肺部感染 | 28(77.8) | 19(67.9) | $\chi^2=0.795$ | 0.373 |
| 切口感染 | 2(5.6) | 4(14.3) | - | 0.391 |
| 肾功能不全 | 21(58.3) | 11(39.3) | $\chi^2=2.286$ | 0.131 |
| 心功能不全 | 12(33.3) | 10(35.7) | $\chi^2=0.040$ | 0.842 |
| 急性心肌梗死 | 0 | 1(3.6) | - | 0.438 |
| 术后瘘 | 9(25.0) | 13(46.4) | $\chi^2=3.206$ | 0.073 |
| 肝功能不全 | 14(38.9) | 8(28.6) | $\chi^2=0.743$ | 0.389 |
| 消化道出血 | 4(11.1) | 2(7.1) | - | 0.688 |
| 血栓形成 | 1(2.8) | 3(10.7) | - | 0.311 |
| 脑病 | 4(11.1) | 0 | - | 0.125 |
| 住院天数[d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 8(3, 14) | 31(13, 49) | Z=1.150 | 0.142 |
| 住ICU ^a 天数[d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 7(2, 12) | 18(7, 39) | Z=1.039 | 0.230 |
| 日平均费用[元, M(Q ₁ , Q ₃)] | 9 756.8(7 752.6, 14 310.6) | 6 556.5(5 282.5, 9 485.6) | Z=1.953 | <0.001 |

注:ICU为重症监护室(intensive care unit);“-”表示无数据,采用的统计学方法为Fisher精确概率法

龄<65岁者感染灶主要来源于小肠和阑尾^[10]。本研究纳入的腹腔感染感染灶仅限于胃肠道,不包括肝胆、胰、泌尿系、盆腔来源的感染,与其他研究报道所纳入病例范围及年龄分组不同,感染源位置是否影响老年腹腔感染死亡率仍需深入阐述。

耐药病原体的增加是对初始经验治疗的挑战,可能增加不良结局的发生^[15]。对腹腔感染而言,耐药菌是死亡的独立风险因素^[9]。但本研究受限于样本例数,未能观察到病原菌耐药性对腹腔感染病死率的影响。

综上,本研究结果显示,老年腹腔感染病死率较高,合并心脏病、SOFA评分增加是影响其死亡的独立危险因素,血清纤维蛋白原水平升高是其保护性因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杜春红负责数据采集、整理及分析、论文撰写、论

文修订;刘国生、杜伟程、郑燕梅负责数据采集、整理;尤德源、孙旭日负责对文章的知识性内容作审阅性审阅;刘玉琪负责酝酿和设计实验、论文选题、论文审阅与终审修订

参 考 文 献

- [1] Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of systematic intensive care unit triage on long-term mortality among critically ill elderly patients in France: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017,318(15):1450-1459. DOI: 10.1001/jama.2017.13889.
- [2] Napolitano LM. Intra-abdominal infections[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022,43(1):10-27. DOI: 10.1055/s-0041-1741053.
- [3] Dimopoulos G, Koulenti D, Blot S, et al. Critically ill elderly adults with infection: analysis of the extended prevalence

- of infection in intensive care study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013,61(12):2065-2071. DOI: 10.1111/jgs.12544.
- [4] Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2005,33(7):1538-1548. DOI: 10.1097/01.ccm.0000168253.91200.83.
- [5] Arvaniti K, Dimopoulos G, Antonelli M, et al. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 60(1): 106591. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106591.
- [6] Neri A, Marrelli D, Scheiterle M, et al. Re-evaluation of Mannheim prognostic index in perforative peritonitis: prognostic role of advanced age. A prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2015, 13: 54-59. DOI: 10.1016/j.ijss.2014.11.035.
- [7] Salamone G, Licari L, Falco N, et al. Mannheim Peritonitis Index (MPI) and elderly population: prognostic evaluation in acute secondary peritonitis[J]. *G Chir*, 2016,37(6): 243-249. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.6.243.
- [8] Maseda E, Ramírez S, Picatto P, et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections: Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0223092. DOI: 10.1371/journal.pone.0223092.
- [9] Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(12):1703-1717. DOI: 10.1007/s00134-019-05819-3.
- [10] Farmer D, Tessier JM, Sanders JM, et al. Age and its impact on outcomes with intra-abdominal infection[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(2): 77-82. DOI: 10.1089/sur.2016.184.
- [11] Yao C, Zhang G, Zhang N, et al. Fibrinogen is associated with prognosis of critically ill patients with sepsis: a study based on cox regression and propensity score matching[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 7312822. DOI: 10.1155/2023/7312822.
- [12] Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model[J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 17-23. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.002.
- [13] Niederwanger C, Bachler M, Hell T, Linhart C, et al. Inflammatory and coagulatory parameters linked to survival in critically ill children with sepsis [J]. *Ann Intensive Care*, 2018,8(1):111. DOI: 10.1186/s13613-018-0457-8.
- [14] Tang X, Shao L, Dou J, et al. Fibrinogen as a prognostic predictor in pediatric patients with sepsis: a database study [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9153620. DOI: 10.1155/2020/9153620.
- [15] Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates--a multicentre, observational survey in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(4):375-381. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.015.