

## · 临床研究 ·

# 降钙素原对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染的诊断价值

白松杰 曾冰 黄志勇

**【摘要】** 目的 探讨降钙素原(PCT)对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染的诊断价值。方法 回顾性分析 2017 年 6 月至 2019 年 12 月中国医学科学院阜外医院深圳医院收治的急性 Stanford A 型主动脉夹层接受外科手术治疗的患者 104 例,男 88 例,女 16 例,年龄 $\geq 18$  岁。根据术后是否发生感染将患者分为两组:感染组( $n=69$ )和非感染组( $n=35$ )。记录两组术前一般资料及围术期情况,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各炎症指标对诊断术后感染的曲线下面积(AUC)、最佳界值及对应的敏感性和特异性。结果 与非感染组比较,感染组术中 CPB 时间、深低温停循环时间及主动脉阻断时间明显延长( $P<0.05$ ),术后 APACHE II 评分及 SOFA 评分明显升高( $P<0.01$ ),术后机械通气时间、抗生素应用时间、ICU 住院时间及总住院时间明显延长( $P<0.01$ ),术后急性肺损伤、急性肾损伤、连续肾脏替代治疗、全身炎症反应综合征、谵妄和肝功能不全发生率明显升高( $P<0.01$ ),围术期 WBC、PCT 浓度及体温明显升高( $P<0.05$ )。两组围术期 IL-6、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)浓度差异无统计学意义。术后 1、3、5 d WBC 诊断术后感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.681、0.676、0.653,界值分别为  $9.505 \times 10^9/L$ 、 $13.285 \times 10^9/L$ 、 $13.390 \times 10^9/L$ 。术后 1、3、5 d PCT 诊断术后感染的 AUC 分别为 0.862、0.876、0.863,界值分别为 3.705、1.620、0.561 ng/ml,诊断效能高于 WBC。结论 与传统炎症指标比较,PCT 对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染有较好的诊断价值。

**【关键词】** 降钙素原;急性 Stanford A 型主动脉夹层;术后感染;诊断价值

**Diagnostic value of procalcitonin on postoperative infection in patients with acute Stanford type A aortic dissection** BAI Songjie, ZENG Bing, HUANG Zhiyong. Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen 518000, China  
Corresponding author: HUANG Zhiyong, Email: huzhyg@gmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the diagnostic value of procalcitonin on postoperative infection in patients with acute Stanford type A aortic dissection. **Methods** A total of 104 patients with acute Stanford type A aortic dissection who underwent surgery in Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen from June 2017 to December 2019 were selected, 88 males and 16 females, aged  $\geq 18$  years. According to whether postoperative infection occurred, the patients were divided into the infection group ( $n=69$ ) and the non-infection group ( $n=35$ ). The preoperative data of the two groups were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of inflammatory markers for postoperative infection. **Results** Compared with the non-infection group, the cardiopulmonary bypass time, deep hypothermic circulatory arrest time, and aortic cross clamp time in the infection group were significantly longer ( $P<0.05$ ), postoperative APACHE II scores and SOFA scores in the infection group were significantly increased ( $P<0.01$ ), postoperative mechanical ventilation time, antibiotic application time, ICU hospitalization time, and total hospitalization time in the infection group were significantly prolonged ( $P<0.01$ ). The incidence of postoperative acute lung injury, acute kidney injury, continuous renal replacement therapy, systemic inflammatory response syndrome, delirium and liver dysfunction in the infection group were significantly increased ( $P<0.01$ ). The concentration of WBC and PCT, and body temperature of the infection group were significantly higher than that of the non-infection group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in IL-6 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) during the perioperative period between the two groups. The area under curve (AUC) of WBC for diagnosis of postoperative infections 1, 3 and 5 days after surgery were 0.681, 0.676, and 0.653, with the

DOI:10.12089/jca.2021.01.009

基金项目:深圳市科创委知识创新计划基础研究项目(JCYJ20170307161610240)

作者单位:518000 中国医学科学院阜外医院深圳医院麻醉科

通信作者:黄志勇,Email: huzhyg@gmail.com

critical values of  $9.505 \times 10^9/L$ ,  $13.285 \times 10^9/L$ , and  $13.390 \times 10^9/L$ , respectively. The AUC of PCT for diagnosis of postoperative infections 1, 3 and 5 days after surgery were 0.862, 0.876, and 0.863, with the critical values of 3.705, 1.620, and 0.561 ng/ml, respectively. The diagnostic efficiency of PCT was higher than that of WBC. **Conclusion** Compared with traditional inflammation indicators, PCT has a better diagnostic value for postoperative infection in patients with acute Stanford type A aortic dissection.

**【Key words】** Procalcitonin; Acute Stanford type A aortic dissection; Postoperative infection; Diagnostic value

急性 Stanford A 型主动脉夹层是一类起病急骤,进展迅速,死亡率高的危重症<sup>[1-2]</sup>,其病变累及范围广,常需在 CPB 下行外科手术治疗<sup>[3]</sup>。然而,由于围术期应激反应、缺血-再灌注损伤及内毒素释放等因素,患者术后易出现全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),增加诊断术后细菌感染的困难<sup>[4]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体,在临床上广泛用于感染及脓毒症的辅助诊断<sup>[5]</sup>。大量研究<sup>[6-7]</sup>表明,PCT 可用于心脏手术患者术后感染及预后的评估,但手术创伤及炎性因子释放也将导致 PCT 浓度升高,PCT 是否适用于更为复杂的主动脉手术仍存在争议。本研究回顾性分析急性 Stanford A 型主动脉夹层患者的临床资料,旨在探讨各炎症指标对其术后感染的诊断价值,以期为临床诊疗提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究为回顾性研究,经医院伦理委员会批准[SP2020037(01)],所有治疗及检测均获得患者及其家属知情同意。收集 2017 年 6 月至 2019 年 12 月中国医学科学院阜外医院深圳医院收治的急性 Stanford A 型主动脉夹层患者的临床资料,性别不限,年龄 $\geq 18$ 岁,术前经主动脉 CTA 确诊为急性 Stanford A 型主动脉夹层,住院期间行外科手术治疗。排除标准:术前合并细菌感染;相关数据指标缺失;选择保守治疗的患者;同期参与其他临床研究。根据《医院感染诊断标准》<sup>[8]</sup>结合患者术后体温、临床症状及体征、胸片及 CT 等影像学检查,判断其是否发生术后感染,并以此将患者分为两组:感染组和非感染组。

**麻醉方法** 患者入室后监测 ECG 及 SpO<sub>2</sub>,开放外周静脉通路,行上下肢有创动脉压监测,行中心静脉穿刺置管,提供输液通路并监测 CVP,监测 BIS 指导麻醉深度,间断检测动脉血气分析,监测内环境。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.05~0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.3~0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.1~0.3 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.1~0.2 mg/kg。气管插管,接麻醉机行机械通气。麻醉维持采用丙泊酚和七氟醚,

维持 BIS 40~60,间断给予舒芬太尼和顺式阿曲库铵。所有患者切皮前 30 min 内使用二代头孢菌素预防感染,手术时间超过 3 h 则术中追加一次,预防性使用抗生素不超过 48 h。根据术中情况适当输血输液,必要时应用血管活性药物,维持循环稳定,术毕送入 ICU。

**观察指标** 术前指标,包括性别、年龄、体重、BMI、既往史、吸烟史、LVEF 和格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)。术中指标,包括 CPB 时间、深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)时间及主动脉阻断(aortic cross clamp, ACC)时间。术后指标,包括术后 1 d 的 APACHE II 评分及 SOFA 评分、术后 24 h 胸腔引流量、机械通气时间、ICU 住院时间、抗生素应用时间、总住院时间、术后并发症、住院期间死亡率、术前及术后 1、3、5 d 的 WBC、IL-6、PCT、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)及体温的变化情况。

**统计分析** 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各炎症指标诊断术后感染的曲线下面积(area under curve, AUC)、最佳界值及对应的敏感性和特异性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究共纳入急性 Stanford A 型主动脉夹层术后患者 104 例,感染组 69 例,非感染组 35 例,年龄( $50.1 \pm 10.0$ )岁,体重( $75.1 \pm 12.9$ )kg, BMI( $26.1 \pm 3.5$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。感染组中包括肺部感染 65 例、腹腔感染 1 例、泌尿系感染 1 例及切口感染 2 例。两组性别、年龄、体重、BMI、合并疾病、吸烟史、LVEF 及 GCS 评分差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	感染组 (n=69)	非感染组 (n=35)
男/女(例)	61/8	27/8
年龄(岁)	50.3±10.3	49.7±9.5
体重(kg)	74.7±12.7	75.9±13.4
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.0±3.6	26.1±3.1
合并疾病[例(%)]		
高血压	56(81.2)	25(71.4)
糖尿病	6(8.7)	1(2.8)
吸烟史[例(%)]	30(43.5)	13(37.1)
LVEF(%)	60.0(60.0~60.0)	60.0(60.0~60.0)
GCS评分(分)	15.0(15.0~15.0)	15.0(15.0~15.0)

与非感染组比较,感染组 CPB 时间、DHCA 时间及 ACC 时间明显延长 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), APACHE II 评分及 SOFA 评分明显升高 ( $P<0.01$ ), 机械通气时间、ICU 住院时间、抗生素应用时间及总住院时间明显延长 ( $P<0.01$ ), 急性肺损伤、急性肾损伤、连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)、SIRS、谵妄及肝功能不全发生率明显升高 ( $P<0.01$ )。两组术后 24 h 胸腔引流量、延迟关胸、二次开胸、二次插管、气管切开、永久性神经功能障碍、胃肠道出血及死亡率差异无统计学意义 (表 2)。

感染组围术期不同时点 WBC、PCT 浓度及体温均明显高于非感染组 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。两组围术期不同时点 IL-6、hs-CRP 浓度差异无统计学意义 (表 3)。

术后 1、3、5 d WBC 诊断术后感染的 AUC 分别为 0.681、0.676、0.653, 界值分别为  $9.505 \times 10^9/L$ 、 $13.285 \times 10^9/L$ 、 $13.390 \times 10^9/L$ 。术后 1、3、5 d PCT 诊断术后感染的 AUC 分别为 0.862、0.876、0.863, 界值分别为 3.705、1.620、0.561 ng/ml, 诊断效能高于 WBC (表 4), 不同时点 PCT 诊断术后感染的 ROC 曲线见图 1。

### 讨 论

急性 Stanford A 型主动脉夹层是最为凶险的心血管疾病之一, 未经手术治疗其 48 h 死亡率高达 50%, 2 周死亡率高达 75%<sup>[9]</sup>。然而, 主动脉手术创面大、失血多, 感染是术后常见且严重的并发症<sup>[10]</sup>。

表 2 两组患者术中及术后情况的比较

指标	感染组 (n=69)	非感染组 (n=35)
术中		
CPB 时间 (min)	209.9±41.9 <sup>a</sup>	170.7±48.5
DHCA 时间 (min)	21.8±5.6 <sup>b</sup>	18.6±6.9
ACC 时间 (min)	123.4±27.6 <sup>a</sup>	100.0±36.8
术后		
APACHE II 评分(分)	13.2±4.5 <sup>a</sup>	5.4±2.4
SOFA 评分(分)	11.9±2.8 <sup>a</sup>	5.4±2.2
24 h 胸腔引流量 (ml)	360.0 (280.0~500.0)	350.0 (280.0~450.0)
机械通气时间 (h)	110.0 (39.0~183.5) <sup>a</sup>	17.0 (12.0~42.0)
ICU 住院时间 (d)	9.0(6.0~14.0) <sup>a</sup>	4.0(3.0~6.0)
抗生素应用时间 (d)	16.2±5.5 <sup>a</sup>	7.5±1.8
总住院时间 (d)	24.8±8.3 <sup>a</sup>	19.6±3.4
急性肺损伤 [例(%)]	63(91.3) <sup>a</sup>	18(51.4)
急性肾损伤 [例(%)]	57(82.6) <sup>a</sup>	13(37.1)
CRRT [例(%)]	18(26.1) <sup>a</sup>	0(0)
SIRS [例(%)]	44(63.8) <sup>a</sup>	2(5.7)
延迟关胸 [例(%)]	2(2.9)	0(0)
二次开胸 [例(%)]	6(8.7)	3(8.6)
二次插管 [例(%)]	2(2.9)	0(0)
气管切开 [例(%)]	2(2.9)	0(0)
谵妄 [例(%)]	51(73.9) <sup>a</sup>	3(8.6)
永久性神经功能障碍 [例(%)]	4(5.8)	0(0)
胃肠道出血 [例(%)]	8(11.6)	2(5.7)
肝功能不全 [例(%)]	15(21.7) <sup>a</sup>	0(0)
死亡 [例(%)]	8(11.6)	0(0)

注:与非感染组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ , <sup>b</sup> $P<0.05$

若感染在早期得不到有效的诊断及治疗, 可能进展为脓毒症, 甚至是脓毒性休克, 导致患者死亡。本研究结果显示, 与非感染组比较, 感染组术后并发症明显增多, 抗生素使用时间、ICU 住院时间和总住院时间明显延长, 感染明显阻碍了患者的术后康复。

在围术期炎症指标方面, 本研究结果显示, 两组患者 IL-6 及 hs-CRP 浓度差异无统计学意义, 感染组围术期 WBC 及 PCT 明显升高。由于主动脉手术的特殊性, 术中血液长时间与 CPB 非生理性管路

表 3 两组患者围术期不同时点炎症指标及体温的比较

指标	组别	例数	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
WBC( $\times 10^9/L$ )	感染组	69	12.9 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup>	13.1 $\pm$ 4.4 <sup>b</sup>	14.9 $\pm$ 5.5 <sup>b</sup>	13.7 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>
	非感染组	35	11.2 $\pm$ 3.0	10.4 $\pm$ 2.8	12.1 $\pm$ 3.2	11.3 $\pm$ 3.5
IL-6(pg/ml)	感染组	69	60.5(42.9~105.4)	198.5(151.9~373.1)	48.1(29.4~109.7)	38.8(20.8~73.0)
	非感染组	35	43.3(22.0~60.5)	238.7(121.7~378.2)	67.0(33.3~111.9)	39.7(29.3~50.9)
PCT(ng/ml)	感染组	69	0.07(0.04~0.2) <sup>a</sup>	7.1(3.9~16.1) <sup>b</sup>	4.6(2.5~11.2) <sup>b</sup>	1.2(0.6~3.3) <sup>b</sup>
	非感染组	35	0.05(0.02~0.2)	1.8(0.8~3.1)	1.0(0.5~1.6)	0.3(0.2~0.5)
hs-CRP(mg/L)	感染组	69	7.6(3.3~27.7)	111.9(72.8~198.4)	93.8(66.0~123.3)	65.9(42.0~97.9)
	非感染组	35	7.7(1.3~39.9)	88.6(76.0~109.1)	81.4(54.8~139.4)	61.6(30.3~109.7)
体温( $^{\circ}C$ )	感染组	69	36.8 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	38.3 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>	37.7 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>	37.5 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup>
	非感染组	35	36.6 $\pm$ 0.5	37.6 $\pm$ 0.5	37.0 $\pm$ 0.5	36.7 $\pm$ 0.4

注:与非感染组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

表 4 WBC 及 PCT 对术后感染诊断价值的比较

指标	AUC	95%CI	界值	敏感性 (%)	特异性 (%)
WBC( $\times 10^9/L$ )					
术前	0.654	0.545~0.763	13.285	47.8	82.9
术后 1 d	0.681	0.573~0.789	9.505	84.1	45.7
术后 3 d	0.676	0.571~0.781	13.285	59.4	71.4
术后 5 d	0.653	0.544~0.761	13.390	50.7	80.0
PCT(ng/ml)					
术前	0.622	0.501~0.744	0.055	61.3	62.5
术后 1 d	0.862	0.772~0.951	3.705	80.6	90.6
术后 3 d	0.876	0.793~0.958	1.620	88.7	78.1
术后 5 d	0.863	0.786~0.941	0.561	77.4	90.6

表面相接触,引起补体系统激活,炎性因子释放,导致患者术后较易出现 SIRS<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,IL-6 和 hs-CRP 浓度在术后 1 d 达到峰值,随后逐渐下降,这种炎性因子的变化规律与多数研究<sup>[12-13]</sup>报道相似。然而,两组患者 IL-6 和 hs-CRP 浓度差异

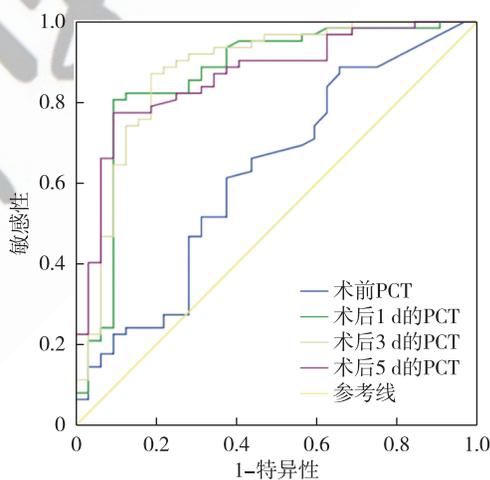


图 1 不同时点 PCT 诊断急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染的 ROC 曲线

无统计学意义,无法对术后感染起到鉴别作用。

在生理情况下,PCT 主要由甲状腺滤泡旁细胞分泌,用于调节血浆降钙素水平。在细菌感染时,肝肾等其他器官也可分泌 PCT,使其血浆浓度明显升高。然而,研究表明在严重创伤、手术及炎性因子刺激等情况下也会导致 PCT 浓度升高<sup>[5]</sup>。在本研究中,非感染组术后 PCT 浓度同样升高,在术后 1 d 上升至峰值水平,之后逐渐下降,提示主动脉手术可能影响 PCT 的诊断效能。临床通常以 0.5 ng/ml 作为 PCT 诊断细菌感染的临界值,然而本研究结果

显示,对于主动脉手术患者其术后 1、3、5 d 的 PCT 诊断感染的临界值有不同程度的上升,且其敏感性 & 特异性有一定程度的改变。王郝等<sup>[14]</sup>研究表明,对于心脏外科术后合并 SIRS 的患者,术后 1、3、5 d 的 PCT 诊断感染的临界值分别为 9.4、9.2、3.9 ng/ml,由此可见,对于心血管外科患者应当采取不同的临界值对术后感染进行评估。

此外,在体温方面,两组患者术后 1 d 体温均高于正常水平,非感染组体温在术后 1 d 后逐渐下降至正常范围之内,而感染组体温在术后 5 d 仍高于正常水平,不同的热型对感染的鉴别诊断有一定帮助。在术后感染的治疗上,感染组患者术后抗生素使用时间明显延长。受围术期炎症反应的影响,急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后 5 d 的 WBC 仍高于正常水平,根据 WBC 用药势必增加抗生素的使用时间,增加耐药菌感染的风险。动态监测 PCT 则可以反映感染的控制情况,指导抗生素治疗。在一项大型随机对照试验中,PCT 导向的抗生素治疗不仅缩短了抗生素用药的时间,还减少了重症患者的死亡率<sup>[15]</sup>。PCT 导向的抗生素治疗是否同样适用于主动脉手术患者还需要未来的研究进一步予以证明。

此外,本研究存在一些不足之处。首先,本研究为单中心的回顾性分析,样本量偏小。其次,本研究只分析了 PCT 对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染的诊断价值,未进一步分析其与感染的严重程度及预后的关系。最后,本研究只观察了术前及术后 1、3、5 d 的炎症指标,未能体现炎症反应完整的变化规律。

综上所述,受外科手术和炎症反应的影响,PCT 诊断急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后感染的临界值、敏感性 & 特异性有一定程度的改变,与传统炎症指标比较,PCT 仍具有较好的诊断效能。

#### 参 考 文 献

- [1] Bashir M, Harky A, Howard C, et al. Type A aortic dissection in the United Kingdom: the untold facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 31(4): 664-667.
- [2] Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*, 2018, 137(17): 1846-1860.
- [3] 中国胸心血管麻醉学会心血管麻醉分会. Stanford A 型主动脉夹层外科手术麻醉中国专家临床路径管理共识. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(10): 1009-1013.
- [4] Zhao D, Zhou J, Haraguchi G, et al. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *J Intensive Care*, 2014, 2: 35.
- [5] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
- [6] Porizka M, Volny L, Kopecky P, et al. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(6): 845-851.
- [7] Clementi A, Virzi GM, Muciño-Bermejo MJ, et al. Presepsin and procalcitonin levels as markers of adverse postoperative complications and mortality in cardiac surgery patients. *Blood Purif*, 2019, 47(1-3): 140-148.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [9] Kurz SD, Falk V, Kempfert J, et al. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 326-329.
- [10] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识. *中华胸心血管外科杂志*, 2017, 33(11): 641-654.
- [11] Pałowska-Klimek I, świerko AS, Michalski M, et al. Activation of the lectin pathway of complement by cardiopulmonary bypass contributes to the development of systemic inflammatory response syndrome after paediatric cardiac surgery. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(2): 257-263.
- [12] Liu H, Luo Z, Liu L, et al. Early kinetics of procalcitonin in predicting surgical outcomes in type A aortic dissection patients. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(10): 1175-1181.
- [13] 刘华, 刘岚, 杨晓梅, 等. 降钙素原在 A 型主动脉夹层围术期的应用. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(6): 352-355.
- [14] 王郝, 崔娜, 牛芳, 等. 降钙素原对心脏外科术后重症患者感染的早期预测价值. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(10): 897-901.
- [15] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 819-827.

(收稿日期:2020-02-12)