

223例感染性心内膜炎临床分析

王星星,陈帆,乔慧捷,李爽,周东辉*

(南京医科大学第一附属医院感染科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:分析近5年感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)的流行病学特点、临床特点、并发症、微生物学及预后,提高该疾病的临床诊疗水平。方法:回顾性分析2009年8月~2014年12月在南京医科大学第一附属医院住院的223例感染性心内膜炎病例的临床表现及预后。结果:共收集到223例,平均年龄(46.0 ± 17.8)岁,患者主要表现为发热(90.6%),心脏杂音(87.4%)。并发症以心功能不全最多(41.7%),其次为栓塞事件(19.7%),且以左侧居多。致病菌以链球菌属最常见,其次为葡萄球菌属,真菌感染比例上升。截至出院后30 d,死亡27例(12.1%),对于有外科适应证的左心IE患者,肾功能衰竭(OR=33.761, $P=0.003$)及多器官功能衰竭(OR=17.958, $P=0.003$)为死亡的独立预测因子,而外科治疗(OR=0.077, $P=0.001$)可降低患者的死亡风险。结论:外科手术可改善IE患者预后,尤其是对于有适应证的左心IE患者,所以在内科积极抗病原治疗的同时,消除危险因素后应及早外科手术治疗。

[关键词] 感染性心内膜炎;并发症;微生物学;病死率

[中图分类号] R542.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)07-1026-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150725

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是一种严重的感染性疾病,主要表现为持续的菌血症及赘生物的形成,赘生物脱落可引起较高的病残率及致死率。近年来,其流行病学、临床特征均发生了明显变化,部分患者出现并发症时才被诊治,增加了疾病的病死率与致残率^[1-2]。本研究回顾性分析223例IE患者的临床特点,结合文献分析近年来IE的变化特点,以提高该疾病的早期诊治率。

1 对象与方法

1.1 对象

参照改良的 Duke 标准^[3],收集2009年8月~2014年12月在南京医科大学第一附属医院住院的IE病例。患者均已行胸超声心动图检查,不能明确诊断的情况下增加食道超声心电图检查。

参照欧洲心脏病学会(ESC)2009年提出的IE新定义将IE分为医疗相关性、社区获得性、静脉药瘾性^[4]。死亡病例为临床诊断至出院后30 d内死亡的病例。

1.2 方法

回顾性分析该类患者的流行病学特征、临床特征、临床并发症、微生物学特征及疾病预后。

1.3 统计学方法

运用SPSS22.0软件进行分析。正态分布资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,进行 t 检验比较分析,不服从正态分布资料以中位数和四分位间距描述,计数资料运用卡方检验或 Fisher 精确检验,并采用非条件 Logistic 回归分析IE的死亡相关因素, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本组共223例,平均年龄(46.0 ± 17.8)岁,死亡27例,病死率12.1%。有195例社区获得性IE,26例医疗相关性IE,2例静脉药瘾性IE;发病高危因素以非风湿性瓣膜病变最常见,其次为先心病、风湿性心脏病、人工瓣膜等;心脏受累部位以主动脉瓣最常见(35.9%),其次为二尖瓣(30.0%)(表1)。统计学分析发现,男性患者在左心IE中更常见($P=0.029$);有高危因素的患者中,非风湿性瓣膜病变更常见于左心IE($P < 0.001$),而先天性心脏病常见于右心IE($P < 0.001$);累及心肌壁的患者更常见于右心IE($P < 0.001$)。

2.2 临床特点

本组IE患者临床表现以发热(90.6%)、心脏杂

[基金项目] 国家重大科技专项(2013ZX10002005-002-005, 2013ZX10004905);江苏省医学创新团队与领军人才资助项目(LJ201121);江苏省科技支撑计划资助(BE2012770);江苏省卫生厅“兴卫工程”开放项目(XK15200902)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dr-zhou@vip.sina.com

表 1 223 例 IE 患者的一般情况

[n(%)]

一般情况	例数(n=223)	左心 IE(n=184)	右心 IE(n=39)	P 值
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.0 ± 17.8	48.2 ± 16.4	35.7 ± 20.8	0.037
性别				0.029
男	163(73.1)	140(76.1)	23(59.0)	
女	60(26.9)	44(23.9)	16(41.0)	
分类				
社区获得性	195(87.4)	162(88.0)	33(84.6)	0.748
医疗相关性	26(11.7)	22(12.0)	4(10.3)	0.979
静脉药瘾性	2(0.9)	0	2(5.1)	0.030
高危因素				
风湿性心脏病	17(7.6)	16(8.7)	1(2.6)	0.328
人工瓣膜	11(4.9)	10(5.4)	1(2.6)	0.730
先心病	61(27.4)	39(21.2)	22(56.4)	<0.001
非风湿性瓣膜病变	178(79.8)	162(88.0)	16(41.0)	<0.001
黏液瘤	1(0.4)	1(0.5)	0	1.000
植入设备	7(3.1)	4(2.2)	3(7.7)	0.197
受累位置				
主动脉瓣	80(35.9)	80(35.9)	-	-
二尖瓣	67(30.0)	67(30.0)	-	-
二尖瓣主动脉瓣	26(11.7)	26(11.7)	-	-
心肌壁	15(6.7)	4(2.2)	11(28.2)	<0.001
三尖瓣	16(7.2)	-	16(7.2)	-
肺动脉瓣	5(2.2)	-	5(2.2)	-
二尖瓣肺动脉瓣	2(0.9)	-	2(0.9)	-
其他	12(5.4)	8(4.3)	4(10.3)	0.231
外科治疗	137(61.4)	119(64.7)	18(46.2)	0.031
死亡病例	27(12.1)	25(13.6)	2(5.1)	0.230

音(87.4%)为主,此外有胸闷(29.1%),全身症状(21.1%),淋巴结肿大(11.2%),瘀点(8.6%),非特异性疼痛(7.6%),脾大(7.6%),osler 结节(3.6%),Janeway 损害(2.2%),肝大(1.8%)。

2.3 并发症

IE 患者并发症依次为心功能不全(41.7%)、栓塞事件(19.7%)、急性肾功能不全(9.0%)、多器官功能障碍(7.17%)等(表 2)。统计学分析发现:相比右心,左心 IE 更较易并发脑栓塞($P=0.030$)及急性心衰($P=0.030$);相比左心,右心 IE 患者更易发生肺脓肿($P=0.005$)。

2.4 微生物结果

微生物培养包括血培养及术中赘生物培养。致病菌依次为链球菌属、葡萄球菌属、肠球菌属、假丝酵母菌属(表 3)。肠球菌属($P=0.010$)及假丝酵母菌属($P=0.007$)更多见于医疗相关性 IE。

2.5 治疗及预后

仅给予内科抗感染治疗的 86 例患者(依据经验性治疗或根据微生物学培养的药物敏感试验选择药物)病死率为 23.3%,进行外科手术的 137

例患者病死率为 5.1%。具体治疗方式见表 4。

在 IE 死亡可能的危险因素中,男性、并发急性心衰、急性肾功能不全、多器官功能衰竭、脑脓肿形成、二尖瓣及主动脉瓣同时受累、血培养阴性等因素影响其病死率(表 5)。与单纯药物治疗相比,采用手术治疗有外科适应证^[5]的左心 IE 患者可明显降低其病死率($P < 0.001$,表 6);而无外科适应证的左或右心 IE 及有适应证的右心 IE 药物或手术治疗方式的选择对改善病死率无明显差异($P=1.000$, $P=1.000$, $P=0.473$)(表中数据未显示)。非条件 Logistic 回归分析表明对于有外科适应证的左心 IE 患者,肾功能衰竭($OR=33.761$, $P=0.003$)及多器官功能衰竭($OR=17.958$, $P=0.003$)为死亡的独立预测因子,且手术治疗($OR=0.077$, $P=0.001$)可以降低患者的死亡风险。

3 讨论

近年来,IE 的发病率呈上升趋势,临床表现与过去相比有明显改变,过去经典的临床表现已少见^[2]。高危因素中,非风湿性瓣膜损害逐渐占据主导

表2 223例IE患者临床并发症发生情况

[n(%)]

并发症	合计(n=223)	左心IE(n=184)	右心IE(n=39)	P值
栓塞事件	44(19.7)	42(22.8)	2(5.1)	0.012
脑梗塞	21(9.4)	21(11.4)	0	0.030
肺栓塞	3(1.3)	2(1.1)	1(2.6)	0.440
急性冠脉栓塞	2(0.9)	2(1.1)	0	1.000
脾栓塞	9(4.0)	8(4.3)	1(2.6)	0.947
肾栓塞	4(1.8)	4(2.2)	0	1.000
肠系膜栓塞	2(0.9)	2(1.1)	0	1.000
肢体栓塞	10(4.5)	10(5.4)	0	0.287
视网膜动脉栓塞	1(0.4)	1(0.5)	0	1.000
脑血管出血	9(4.0)	8(4.3)	1(2.6)	1.000
脑出血	7(3.1)	7(3.8)	0	0.464
蛛网膜下腔出血	1(0.4)	1(0.5)	0	1.000
中枢神经系统感染	7(1.8)	6(3.3)	1(2.6)	1.000
心功能不全	93(41.7)	84(45.7)	9(23.1)	0.009
急性心衰	25(10.3)	25(13.6)	0	0.030
脓肿	12(5.4)	9(4.9)	3(7.7)	0.754
肺脓肿	3(1.3)	0	3(7.7)	0.005
脑脓肿	3(1.3)	2(1.1)	1(2.6)	0.440
脾脓肿	2(0.9)	2(1.1)	0	1.000
肢体脓肿	5(2.2)	5(2.7)	0	0.590
急性肾功能不全	20(9.0)	15(8.2)	5(12.8)	0.536
肾衰竭	15(6.7)	12(6.5)	3(7.7)	1.000
多器官功能障碍	16(7.2)	16(8.7)	4(10.3)	0.999
消化系统出血	2(0.9)	2(1.1)	0	1.000

表3 微生物培养结果

[n(%)]

致病菌	数量(n=223)	死亡病例(n=27)	医疗相关性(n=26)	社区获得性(n=195)	P值
阳性	152(68.2)	13(8.6)	18(69.2)	132(67.7)	0.875
链球菌属	80(35.9)	4(5.0)	6(23.1)	74(37.9)	0.138
葡萄球菌属	42(18.8)	4(9.5)	4(15.4)	36(18.5)	0.911
金葡菌	25(11.2)	2(8.0)	2(7.7)	21(10.8)	0.888
凝固酶阴性	17(7.6)	1(5.9)	2(7.7)	15(7.7)	1.000
肠球菌属	9(5.9)	2(20.2)	4(15.4)	5(2.6)	0.010
假丝酵母菌属	5(3.3)	2(40.0)	3(11.5)	2(1.0)	0.007
嗜血杆菌属	3(2.0)	0	0	3(1.5)	1.000
埃希氏菌属	2(1.3)	0	0	2(1.0)	1.000
肠杆菌属	2(1.3)	0	1(3.8)	1(0.5)	0.222
其他*	9(4.6)	1(11.1)	0	9(4.6)	0.555
阴性	71(31.8)	14(19.7)	8(30.8)	63(32.3)	0.875

* :其他包括巴斯德菌属、伯克霍尔德菌属、不动杆菌属、厌氧菌属、假单胞菌属、类杆菌属、李斯特菌属、气球菌属、沙门氏菌属各1例。

表4 患者治疗方式的选择

(n)

患者类型	合计(n=223例)	药物+外科手术治疗(n=137例)	仅药物治疗(n=86例)
有外科适应证的左心IE	160	114	46
无外科适应证的左心IE	24	5	19
有外科适应证的右心IE	14	6	8
无外科适应证的右心IE	25	12	13

地位,存在于一半以上的患者中,而风湿性心脏病逐渐减少,已少于先天性心脏疾病^[1]。此外,人工瓣膜、既往IE病史、心脏植入设备等均为IE发病高危

因素。

IE的并发症以心功能不全最常见,其次为栓塞事件。单因素分析发现,并发急性心衰与IE死亡相

表 5 预后相关的因素 [n(%)]

因素	死亡组(n=27)	存活组(n=196)	P 值
年龄[岁,中位数 (四分位间距)]	48(40,65)	46(33,58)	0.269
男	25(92.6)	128(65.3)	0.004
左侧 IE	25(92.6)	159(81.1)	0.182
栓塞事件	5(18.5)	39(19.9)	0.866
脑血管出血	1(3.7)	8(4.0)	1.000
急性心衰	13(48.1)	12(6.1)	<0.001
急性肾衰	10(37.0)	5(2.6)	<0.001
多器官功能障碍	8(29.6)	5(2.6)	<0.001
局部脓肿	2(7.4)	10(5.1)	0.966
脑脓肿	2(7.4)	1(0.5)	0.039
葡萄球菌属	4(14.8)	38(19.4)	0.569
金黄色葡萄球菌	3(11.1)	22(11.2)	1.000
链球菌属	4(14.8)	76(38.8)	0.015
肠球菌属	2(7.4)	7(3.6)	0.669
假丝酵母菌属	2(7.4)	3(1.5)	0.112
微生物培养阴性	14(51.9)	57(29.1)	0.017
人工瓣膜	2(7.4)	9(4.6)	0.873
仅二尖瓣	9(33.3)	58(29.6)	0.691
主动脉瓣+二尖瓣	7(25.9)	19(9.7)	0.032
仅主动脉瓣	7(25.9)	72(36.7)	0.271
仅三尖瓣	1(3.7)	15(7.7)	0.728
仅肺动脉瓣	1(3.7)	4(2.0)	0.479
双侧瓣膜	2(7.4)	6(3.1)	0.250
社区获得性	21(77.8)	174(88.8)	0.191
医院获得性	5(18.5)	21(10.7)	0.387
静脉药瘾	1(3.7)	1(0.5)	0.228

表 6 有手术适应证的左心 IE 治疗方式与预后的关系 [n(%)]

治疗方式	死亡组(n=23 例)	存活组(n=137 例)	P 值
手术	7(30.4)	107(78.1)	<0.001
仅药物	16(69.6)	30(21.9)	<0.001

关,而并发栓塞事件未得出相关关系。实际上,IE 患者出现栓塞相关症状时才行相应的影像学检查,病情危重患者因风险而拒绝检查。死亡 IE 病例的尸体解剖发现栓塞累及各个器官^[6],栓塞事件与死亡的关系还需要进一步探讨。本组 IE 并发的栓塞事件中,39 例右心 IE 仅 2 例诊断有肺栓塞,与左心的发生率无明显差异($P=0.440$),可能与部分肺栓塞的影像学改变缺乏特异性而难以与肺炎鉴别或改变不明显^[7]有关,实际右心 IE 并发肺栓塞的情况可能更多。

IE 的致病菌以链球菌属为主,其次为葡萄球菌属,而欧美地区以金黄色葡萄球菌最常见^[8]。可能与其介入、内镜技术、心脏植入设备运用增多使得的医疗相关性 IE 比例迅速上升有关。意大利多中心临床研究表明医疗相关性 IE 占 30.7%,金黄色葡萄球

菌感染占 30.8%^[9],均高于本组的医疗相关性 IE (11.7%)及金黄色葡萄球菌 IE(11.2%)。此外,欧美学者报道金黄色葡萄球菌感染与 IE 死亡密切相关^[10],而本组资料中未发现相关关系。其原因可能为:本组 25 例金黄色葡萄球菌感染患者以中青年为主,除 1 例有失代偿期肝硬化外,其他均无基础疾病;此外,3 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染患者,在疾病早期即应用了万古霉素抗感染治疗;且本组中金黄色葡萄球菌感染的患者均进行了外科手术治疗。

本组资料显示肠球菌感染更多见于医疗相关性 IE,比例与葡萄球菌属相当。总结文献资料后发现,过去 10 年,肠球菌属所致的 IE 逐渐增加^[11]。其高危因素有高龄、糖尿病、心内膜损害、心内导管及血液透析^[12-13]。本组中,3 例为规律血透患者,其致病菌皆为肠球菌。肠球菌属感染的 IE 患者可能会随着人口老龄化、糖尿病发病率的升高、血液透析及心脏介入技术的普遍开展等因素而进一步增多。

真菌性 IE 因临床表现缺乏特异性,微生物结果相对滞后,患者一般状况差等诸多因素使得其诊治困难,病死率曾超过 50%^[15]。随着医疗环境的改善、抗真菌药物的更新及检测技术的进步,诊治水平逐步提高,国内报道的病死率为 38%^[14],本组病死率为 40%。然而,其近年来的发病率呈增高趋势,以念珠菌性 IE 为主,占 50%左右^[14]。该增长趋势可能与患病年龄增加、抗菌药物及免疫抑制剂广泛使用等有关。

IE 患者的血培养结果中,阴性率占 22.5%-54.1%^[16-17]。送检前抗菌药物的应用、特殊病原体感染、标本不符合要求等均可导致假阴性。有报道指出,对于血培养阴性与血培养阳性的 IE 患者,其临床表现无明显差别^[18],意味着血培养假阴性结果可能延误 IE 诊断,对疾病治疗不利。也有研究认为,IE 患者血培养结果与病死率之间无相关关系^[17-18]。本组资料中血培养阴性的 IE 患者病死率达 19.7%,在单因素分析中与死亡相关($P=0.017$)。其原因可能为:本组大部分 IE 患者因缺乏临床表现,疾病早期未使用抗菌药物治疗或经验性的抗菌药物治疗疗效不理想,其后亦无细菌学结果指导抗菌药物的调整;此外,57 例(80.3%)血培养阴性的 IE 患者有外科适应证,其中 20 例患者拒绝手术,未接受手术治疗的患者死亡 8 例。

本组病死率为 12.1%,非条件 Logistic 回归分析表明对于有外科适应证的左心 IE 患者,肾功能衰竭

(OR=33.761, $P=0.003$)及多器官功能衰竭(OR=17.958, $P=0.003$)为死亡的独立预测因子,而手术治疗(OR=0.077, $P=0.001$)可显著降低患者的死亡风险,提示手术治疗为降低病死率的首选治疗手段。但需要注意术前的高危因素,赘生物的大小、多器官功能障碍、人工瓣膜等皆影响预后^[19]。

综上所述,IE的临床表现缺乏特异性,其致病菌仍以链球菌属最常见,葡萄球菌、肠球菌的比例逐渐上升。IE的并发症较为常见,且影响预后,外科手术可改善预后,尤其是对于有适应证的左心IE患者,因此在内科积极抗病原治疗的同时,消除危险因素后应及早行外科手术治疗。

[参考文献]

- [1] 李英,张晓娟,佃少娜,等. 感染性心内膜炎 170 例临床特点分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1142-1144
- [2] Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(12): E522-E530
- [3] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(4): 633-638
- [4] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009); the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer[J]. Eur Heart J, 2009, 30(19): 2369-2413
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 806-816
- [6] Fernandez GM, Gonzalez LJ, Goyenechea A, et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome [J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88(1): 1-22
- [7] 黄颂平, 郭伟峰, 叶晓艺, 等. 38 例急性肺栓栓塞的临床特征及误诊分析[J]. 海南医学, 2010, 21(3): 113-114
- [8] Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(9): 1230-1239
- [9] Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis[J]. Infection, 2012, 40(5): 527-535
- [10] Oyonarte M, Montagna R, Braun S, et al. Clinical characteristics, complications and mortality in 506 patients with infective endocarditis and determinants of survival rate at 10 years [J]. Rev Med Chil, 2012, 140(12): 1517-1528
- [11] Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82665
- [12] Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can we win the war? [J]. Curr Infect Dis Rep, 2012, 14(4): 339-349
- [13] Simsek-Yavuz S, Sensoy A, Kasikcioglu H, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases[J]. Int J Infect Dis, 2015, 30: 106-114
- [14] Sun XL, Zhang J, Wang GG, et al. Comparison of characteristics and short-term outcome from fungal infective endocarditis in prosthetic valve endocarditis versus native valve endocarditis[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(1): 111-116
- [15] Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis[J]. Mycoses, 2011, 54(4): 354-360
- [16] Siddiqui BK, Tariq M, Jadoon A, et al. Impact of prior antibiotic use in culture-negative endocarditis: review of 86 cases from southern Pakistan[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(5): 606-612
- [17] Siciliano RF, Mansur AJ, Castelli JB, et al. Community-acquired culture-negative endocarditis: clinical characteristics and risk factors for mortality[J]. Int J Infect Dis, 2014, 25: 191-195
- [18] Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012, 65(10): 891-900
- [19] Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis[J]. Eur Heart J, 2014, 35(18): 1195-1204

[收稿日期] 2015-03-05