

· 标准与指南 ·

2015年欧洲心脏病学会关于特殊临床背景 感染性心内膜炎治疗指南的解读

梁峰¹ 胡大一² 沈珠江³ 方全³

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是一种致死性疾病,虽然其治疗获得重要进展,但死亡率仍居高不下并导致各种严重并发症。目前,由于该病发病率低,缺乏随机试验,荟萃分析数量有限,IE指南主要基于专家共识^[1]。但仍由于多种进展以及不同指南的差异巨大,要求欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)更新原来的指南。另外最近多个新指南确立并强调“心内膜炎团队”,即需要一种多学科协作治疗方法^[2]。

该指南工作组的主要目的是提供明确和简单的建议,帮助医务人员制订临床决策。这些推荐通过对现有文献全面回顾后,达成专家共识。必须强调的是,无论如何指南不可能无视医务工作者对每个个体患者合适准确的判断决策以及合适和(或)必要时与患者和监护人的沟通协商,同时医务人员有责任验证药物和器械使用原则及规定。本文解读2015年ESC关于特殊临床背景IE治疗的指南。

一、人工瓣膜心内膜炎(prosthetic valve endocarditis, PVE)

PVE是IE最严重的形式,发生于1%~6%的人工瓣膜患者,每患者年的发病率为0.3%~1.2%。PVE占有IE病例的10%~30%,机械瓣膜和生物瓣膜受侵犯的概率相等。国际心内膜炎合作组织前瞻性队列研究^[3]表明,明确诊断IE的2670例患者中PVE占20%。PVE仍然难以诊断,难以确定最佳治疗策略且预后不良。

1. PVE定义和病理生理学:早期PVE定义为发生于瓣膜置换术后1年内的IE,而晚期PVE定义为发生于瓣膜置换术1年以后的IE,主要由于1年内与1年后发生IE的微生物明显不同,但这是

人为分期。重要的不是瓣膜置换术至IE发病间隔的时间,而是IE是否为围手术期感染以及何种微生物感染。最近大规模、前瞻、多中心国际注册研究报道^[3],37%的PVE与院内感染或非院内门诊广泛医疗接触相关感染有关。

依据污染形式和人工瓣膜类型的不同,PVE的发病机制不同。围手术期感染的患者感染通常累及缝合环与瓣环之间的结合处,导致瓣周脓肿、裂开、假性动脉瘤和瘘管。而晚期PVE,可能存在其他病理机制。如晚期生物瓣膜PVE,感染常发生于人工瓣膜的瓣叶,导致赘生物、瓣尖破裂以及穿孔。最近报道,经导管主动脉生物瓣置入后的PVE应与其他人工瓣膜同样方法治疗^[4]。随着气管插管和自膨胀瓣膜系统的使用,PVE的风险不断增加。

PVE的后果通常是新发人工瓣膜的反流。少见的是巨大赘生物可能导致人工瓣膜梗阻,可通过经食管超声心动图(transoesophageal echocardiography, TOE)以及经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)或透视检查诊断。

2. PVE诊断:PVE较自身瓣膜心内膜炎(native valve endocarditis, NVE)诊断困难,临床表现通常不典型,尤其术后早期阶段,其中不合并IE的发热和炎症反应综合征也常见。但对持续发热应该怀疑PVE。与NVE相同,PVE的诊断主要依据超声心动图和血培养结果,但是在PVE两项检查结果阴性更常见。虽然疑似PVE必须进行TOE检查,但其诊断价值较NVE低。尽管PVE超声心动图检查结果常阴性,但不能排除诊断,而新发瓣周漏是主要标准,这些患者可以考虑其他影像检查方法(如CT或核素影像检查)。

PVE患者金黄色葡萄球菌和真菌感染较NVE常见,而链球菌感染较NVE少见。葡萄球菌、真菌、革兰阴性杆菌是早期PVE的主要致病菌;而晚期PVE微生物学反映了NVE的感染微生物,最常见的微生物是葡萄球菌、口腔链球菌、牛链球菌、肠球菌,更可能由于社区获得性感染。葡萄球菌和肠球菌是经导管人工瓣膜植入性心内膜炎最常见

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.05.016

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目资助(2009-3-68)

作者单位:102600 北京,首都医科大学大兴教学医院心内科¹; 100044 北京大学人民医院心脏中心²;100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科³

通信作者:方全, Email: fangquan@gmail.com

的病原菌。

Duke 标准有助于 NVE 的诊断, 敏感度 70% ~ 80%, 但其对 PVE 诊断的敏感度低, 对 PVE 诊断价值不大。最近研究^[5]显示, 核素显像、尤其 ¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 或 CT (¹⁸F-FDG PET/CT) 对诊断 PVE 有用, 故 FDG 摄取异常增加为 PVE 的一项新的诊断标准。对 PVE 疑似患者的评价方法, 建议包括超声心动图和 PET/CT。

3. PVE 的预后和治疗: 已有报道 PVE 住院死亡率极高, 为 20% ~ 40%。如同 NVE, PVE 的预后评估至关重要, 需识别极高危亚组患者, 对其进行积极治疗。多种因素与 PVE 不良预后相关, 包括高龄、糖尿病、医疗相关感染、葡萄球菌或真菌感染、早期 PVE、心力衰竭、卒中和心内脓肿。其中, 有合并症的 PVE 和葡萄球菌感染是最强的预测因素。这些患者需要积极的治疗措施包括抗生素治疗和早期根治性手术。

PVE 的抗生素治疗与 NVE 相似, 一种例外是金黄色葡萄球菌 PVE, 需要更长 (6 周) 的抗生素治疗方案 (尤其与氨基甙类抗生素联合) 以及常用利福平。PVE 的手术应遵循 NVE 的一般原则。这些患者彻底清除意味着去除所有感染异物, 包括最初的人工瓣膜以及既往手术钙化残留组织。主动脉 PVE 可考虑同种移植、无支架异种移植或自体移植, 而使主动脉窦扭曲的任何主动脉根部异常均适宜同种移植或异种移植主动脉根部置换。另外可使用带瓣膜的涤纶生物管道。

PVE 最佳的治疗选择仍然存在争议^[6], 虽然当 PVE 导致严重的人工瓣膜功能障碍或心力衰竭时通常认为手术是最佳选择策略, 但是欧洲心脏调查研究^[7]显示, PVE 患者仅 50% 进行了手术, 与 NVE 患者手术率相似。其他研究组报道也相似。一项 4 166 例患者大规模队列研究^[8]纳入包括合并心力衰竭的 NVE 和 PVE, 早期手术患者住院期间和 1 年的死亡率较低。相反, 一项大规模国际队列研究^[9]校正了临床特征和生存偏倚的差异后, 早期瓣膜置换与药物治疗相比死亡率并不降低。但是这些系列研究中, 对最需手术治疗的亚组患者手术受益, 包括瓣膜反流、赘生物、瓣膜裂开、瓣周脓肿或瘘管。

因此预后评价识别 PVE 高危亚组患者推荐手术策略, 即 PVE 合并心力衰竭、严重人工瓣膜功能

障碍、脓肿或持续发热。正如 NVE 患者, 急诊手术仅适用于难治性充血性心力衰竭导致肺水肿或休克的患者。相反, 无合并症、非葡萄球菌和非真菌感染的晚期 PVE 可保守治疗。但是开始药物治疗的患者需要严密随访。

总之, PVE 占 IE 所有病例的 20%, 而且发病率日益增加。PVE 的诊断较 NVE 困难。有合并症以及葡萄球菌感染的 PVE 患者, 如果不手术治疗预后不良。这些类型的 PVE 必须积极治疗。无并发症、非葡萄球菌感染的晚期 PVE 可以保守治疗但需严密随访。

二、心脏置入式电子装置 (cardiac implantable electronic devices, CIED) 的 IE (CDRIE)

CIED 感染是死亡率较高的严重疾病。由于 CIED 置入率增加以及合并更多伴发病的老年患者置入的增加, 导致了 CIED 感染率更高, 这些患者 IE 发病率不断升高。不同研究报道永久起搏器感染的发生率差异巨大^[10-11]。一项基于人口的研究发现^[12], CIED 感染发生率为每 1 000 装置年 1.9 例, 置入式心律转复除颤器 (ICD) 较永久起搏器感染的可能性更高。这些患者的诊断和治疗策略均非常困难^[13]。

1. CIED 感染的定义: 要区分装置局部感染与 CDRIE。装置局部感染定义为感染局限于心脏装置的囊袋内以及临床疑似出现起搏器囊袋的局部炎症征象, 包括局部红肿、皮温升高、波动感、伤口裂开、局部破溃、压痛或脓性引流。CDRIE 定义为感染延伸至电极导线、心脏瓣膜或心内膜表面。但是装置局部感染和 CDRIE 的鉴别诊断常困难。一项研究表明^[14], 50 例患者感染表现完全局限于起搏器置入局部, 但血管内电极段培养 72% 阳性。但是这些患者电极头端术中污染不能排除。

2. CDRIE 病理生理学: CIED 置入过程、囊袋的手术操作、起搏器或皮下电极受到皮肤腐蚀时, 可能导致囊袋感染。囊袋感染可能沿着血管内的电极延伸累及起搏器或 ICD 的心内部分。另外, 囊袋或电极心内段的感染, 可能由于其他部位感染灶导致菌血症的血源性种植。结局可能是从穿刺静脉到上腔静脉、电极或三尖瓣表面、右心房和心室心内膜产生赘生物。脓毒性肺栓塞是 CDRIE 非常常见的并发症。

3. CIED 感染风险因素: 多种因素与 CIED 感染有关。患者因素包括肾功能衰竭、使用糖皮质激素、充血性心力衰竭、血肿产生、糖尿病和抗凝治疗。

介入手术的不同特点对 CIED 的感染也产生重要作用,其中导致感染风险升高的因素包括介入干预类型、装置的重置、介入部位、留置硬件的数量、术前临时起搏治疗、围手术期未使用抗生素预防、术前 24 h 内发热以及术者经验。

4. CIED 感染微生物学:葡萄球菌尤其凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase-negative staphylococci, CoNS) 在多数系列研究中占 60% ~ 80%。多种 CoNS 菌种被报道。葡萄球菌的甲氧西林耐药性不同研究差异巨大,但非医疗接触个体的耐甲氧西林 CoNS 感染率低,而 CoNS 甲氧西林高耐药发生率与医疗环境感染有关。有时为 CoNS 一种以上的多种细菌混合感染。棒状杆菌属、痤疮丙酸杆菌、革兰阴性杆菌、念珠菌很少为 CIED 感染的病原体^[15]。

5. CDRIE 诊断:临床表现常误导诊断,主要为呼吸系统和风湿病症状以及感染的局部症状。CIED 的患者出现不明原因的发热必须怀疑 CDRIE。但发热症状常不明显,尤其老年患者。如同其他类型 IE,超声心动图和血培养是诊断的基石。而金黄色葡萄球菌菌血症可能是器械装置感染的唯一表现。

超声心动图对 CDRIE 诊断起重要作用,有助于发现电极赘生物和三尖瓣受累,需定量测定三尖瓣反流、赘生物大小以及对患者电极拔除后进行随访。TTE 对预后的判断价值优于 TOE,如心包积液、心室功能障碍以及肺血管压力估测。但对诊断电极相关的心内膜炎,TOE 较 TTE 敏感度和特异度高^[16]。而且 TOE 可观察到非典型部位的电极,如上腔静脉的近段以及 TTE 难以探查到的部位。另外对左心系统受累和感染瓣周延伸 TOE 诊断敏感度优于 TTE。考虑到二者的互补作用,对疑似 CDRIE 患者推荐两种检查均需进行。沿电极走行出现感染性物质但无可测量的典型赘生物,所以 TTE 和 TOE 对 CDRIE 均可能出现假阴性结果。最近发现心腔内超声心动图适宜于置入心脏装置的患者并非常有效,对探查心内装置赘生物具有优越的敏感度^[17]。超声心动图检查正常不能排除 CDRIE,对疑难病例曾报道其他方法作为附加检查手段,用于 CDRIE 和相关并发症(包括肺部感染性栓塞)的诊断,如放射性标记的白细胞核素显像以及 ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描。

Duke 标准难以用于这些患者。建议修正的 Duke 标准,包括感染局部表现和肺栓塞为主要标准。

6. CDRIE 抗生素治疗:CDRIE 必须延长抗生素治疗以及相关完整硬件拆除治疗。CDRIE 的抗生

素治疗应该个体化并尽可能依据培养和药敏结果。由于多数 CDRIE 继发于葡萄球菌感染,其中 50% 为耐甲氧西林菌株。微生物培养结果明确之前依据经验性抗生素覆盖范围,应开始使用万古霉素。达托霉素是治疗 CIED 感染一种很有前途的药物,已批准用于右心系统 IE 和金黄色葡萄球菌菌血症。硬件拔除前,抽血培养后立即启动静脉抗生素治疗。抗生素的最佳疗程现仍无临床试验资料报道。但多数病例的疗程应该是 4 ~ 6 周。血液感染的患者,感染装置拔除后推荐注射抗生素治疗至少 2 周。即使合适的抗生素治疗以及 CIED 拔出后仍然持续血培养阳性 (> 24 h),应该接受注射抗生素治疗至少 4 周。

7. 完整硬件拆除(装置和导线的去除):明确 CDRIE 的病例,单纯药物治疗死亡率和再发的风险高。因此 CDRIE 诊断明确的所有患者推荐拔除 CIED;装置外无明确感染源的隐匿性感染病例,即使疑似 CDRIE 也应考虑拔除。

CDRIE 诊断确立的患者,推荐的治疗为完全拔除装置系统。由于开放手术的固有风险,经静脉拔除电极为首选方法。有必要去除所有硬件以避免再次感染。经验丰富的中心,拔除的死亡率为 0.1% ~ 0.6%。长期死亡率在各亚组间变异大,但是全身感染的死亡率更高。经静脉拔除电极不是无风险,依据电极的类型和特性不同拔除的复杂程度可能差异巨大。通常 ICD 较冠状窦电极拔除更难,冠状窦电极常通过简单的手工拔除^[18]。经静脉拔除电极应该仅在专业中心进行,达到一定手术量可保证训练有素团队的技能;同时万一需要急诊开胸手术或胸骨切开手术,能够提供立即手术支持。

拔除过程中赘生物脱落常发生肺栓塞,尤其赘生物较大时。但是这些事件常无症状,即使赘生物较大的患者,经皮拔除仍然是推荐的方法,由于外科手术拔除总体风险甚至更高。某些作者推荐巨大赘生物的患者外科手术拔除;但在获得更多研究资料之前,有关赘生物直径 > 20 mm 的电极拔除是经皮还是外科手术应进行个体化决策。外科手术拔除电极的其他适应证包括:由于 IE 需要同时瓣膜置换或修复的患者或多次经皮拔除尝试仍有重要残留硬件的患者。但是通常具有合并症的老年患者手术拔除的死亡率高。

8. CIED 再置入:再置入前的第一步是再次评价 CIED 置入的适应证。大多数病例没有再次置入的必要。装置应该从对侧再次置入。有关再次置入

的最佳时机没有明确的推荐。多种因素应考虑,如持续性菌血症、持续性赘生物、起搏器和ICD的依赖性;以及决策适应于个体患者。避免即刻再次置入,由于新发感染的风险。新的装置置入前至少72 h 应血培养阴性。具有残留瓣膜感染的病例,装置置入应至少延迟14 d。

临时起搏器是随后心脏装置感染的一项风险因素,应尽量避免。起搏器依赖的患者,临时使用主动固定电极连接外部装置曾报道为一种“桥接治疗”,可以早期活动并降低起搏器相关不良事件的风险^[19]。

9. CDRIE 预防:虽然无大规模对照研究,但置入前推荐抗生素预防。通常使用第一代头孢菌素作为预防性抗生素,如头孢唑啉(6 g/d 介入后持续使用24~36 h),应于介入前1 h 注射给药。葡萄球菌甲氧西林耐药性高的中心、高危患者或对头孢菌素类抗生素禁忌的患者,可以考虑万古霉素、替考拉宁和达托霉素以替代头孢唑啉。依据药代动力学抗生素应在介入前开始使用。

10. CDRIE 诊断、治疗、预防推荐:CDRIE 诊断:CIED 感染及时启动抗生素治疗前,推荐三次或更多血培养(/C)。CIED 外置时,必须进行电极头端培养(/C)。血培养阴性或阳性但疑似CDRIE 的患者,无论TTE 结果如何,推荐TOE 检查,以评价电极相关心内膜炎和心脏瓣膜感染(/C)。CDRIE 疑似患者,血培养阳性但TTE 和TOE 结果阴性,可以考虑心腔内超声心动图检查(b/C)。疑似CDRIE 患者,血培养阳性但超声心动图结果阴性,可以考虑放射性标记白细胞核素扫描和¹⁸F-FDG PET/CT 检查为附加诊断手段(b/C)。

CDRIE 治疗原则:对明确CDRIE 以及预估单纯囊袋感染患者,推荐延长(即拔除前和后)抗生素治疗并拔除全部硬件(装置和电极)(/C)。无其他明显感染源的隐匿性感染,应考虑拔除全部硬件(a/C)。NVE 或PVE 患者,心内置入一种装置但无证据显示装置相关感染,可以考虑拔除全部硬件(b/C)。

装置拔除方法:即使赘生物>10 mm 的患者,多数CDRIE 患者推荐经皮拔除(/B)。如果经皮拔除有残留或不可能,或当出现相关严重的三尖瓣破坏性IE,应考虑外科手术拔除(a/C)。巨大赘生物(>20 mm)患者可以考虑外科手术拔除(b/C)。

再置入:装置拔除后,推荐重新评价是否需要

再置入(/C)。如果必要,置入则应尽可能推迟,可以在置入前进行几天或几周的抗生素治疗(a/C)。起搏依赖的患者,再次置入前需要适当的抗生素治疗,可以考虑一种“临时”同侧主动固定策略(b/C)。不推荐常规临时起搏(/C)。

预防:装置置入前推荐常规抗生素预防(/B)。血管内或心内异物置入前2周,应消除败血症的可能感染源,除非急需介入置入(a/C)。

总之,CDRIE 是IE 最难诊断的类型,通常出现误导性症状则必须怀疑CDRIE,尤其老年患者。多数预后不良,可能由于常发生于合并多种伴发病的老年患者。大多数CDRIE 患者必须延长抗生素治疗同时拔除装置。

三、ICU 的IE

ICU 通常是IE 手术后患者正常治疗路径的一部分。另外严重脓毒症相关的血流动力学不稳定,存在明显心力衰竭和(或)严重瓣膜病变,或IE 相关并发症导致的器官功能衰竭,则IE 患者可能进入ICU。但是随着院内感染发生率的逐渐增加以及由于医院内或ICU 住院获得性医疗相关感染,患者可能发生IE。最后IE 的诊断可能具有挑战性,许多患者只有死后才获得诊断。尽管诊断和治疗获得进步,但危重患者死亡率仍然非常高(29%~84%)。

因IE 需要住入ICU 患者的预估数量困难。奥地利一项回顾性多中心观察研究显示,有ICU 住院记录的4 106 例患者中^[20],33 例(0.8%)患者诊断为IE。而其入住ICU 原因为充血性心力衰竭(64%)、感染性休克(21%)、神经功能恶化(15%)以及心肺复苏(9%)。危重病比例高,高达79%的患者需要机械通气,73%需要正性肌力药物支持以及39%进展为肾功能衰竭。

1. 微生物:有关ICU 的IE 致病微生物资料有限。病例系列研究显示葡萄球菌是最常见的病原体,占有院内IE 病例的74%。链球菌是第二常见的致病微生物^[1]。真菌性IE 是ICU 日益严重的问题,与非ICU 住院患者相比,念珠菌IE 更常发生于ICU。在ICU 环境应高度怀疑真菌性IE,尤其经验性抗生素治疗失败时。

2. 诊断:ICU 的IE 诊断标准与非ICU 患者人群相同。但是临床表现可能不典型,且典型特征可能被伴发病和关键性治疗掩盖。因此发热可能归因于共存的医院获得性感染,神经系统表现被多种混杂因素掩盖,即镇静、ICU 相关谵妄、伴发多种病

以及归于共存病导致急性肾功能衰竭。重症监护环境超声心动图可能具有挑战性, TTE 对 IE 诊断的敏感度减低。导管相关金黄色葡萄球菌血流感染的危重患者, TOE 的界限标准应该相对放低, 由于导致 IE 的可能性高; 但是如果阴性, 可能需要短期抗生素治疗。

3. 治疗: 严重脓毒症或感染性休克患者应依据标准化国际指南进行治疗, IE 的抗生素治疗和手术适应证其他文章分别阐述。但是因 IE 进行手术患者的注册研究显示, 急诊或需抢救患者的死亡率最高, 手术当日序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) > 15 分的患者预后非常差^[21]。此种危重症患者的决策制订具有挑战性, 这时心脏手术的适应证和禁忌证并存, 应该由多专业、多学科心内膜团队共同制订。

四、右心系统 IE

右心系统 IE 占 IE 病例的 5% ~ 10%。虽然可发生于起搏器、ICD、中心静脉导管和先天性心脏病的患者, 但此种情况最常见于静脉注射吸毒者, 尤其同时伴有免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体阳性或免疫功能不全的患者。金黄色葡萄球菌是主要的感染微生物 (占 60% ~ 90%), 甲氧西林耐药菌株变得越来越普遍。多种微生物感染的发生率也在上升。三尖瓣常累及, 但是其他瓣膜包括左侧瓣膜也可能感染, 院内死亡率约 7%^[22]。

1. 诊断: 右心系统 IE 通常的表现是持续发热、菌血症和多重感染性肺栓塞, 可能表现为胸痛、咳嗽或咯血。当发生全身性栓塞时, 应考虑反常栓塞或相关的左侧 IE。单纯右心力衰竭罕见, 但可由于肺动脉高压或严重的右侧瓣膜反流或梗阻导致。肺动脉高压可继发于左心系统 IE。

由于三尖瓣位于心脏前部以及常合并大的赘生物, 故 TTE 通常可评价三尖瓣受累。必须评估下腔静脉和肺动脉瓣。对探查肺动脉瓣赘生物和相关左心系统受累则 TOE 更敏感。

静脉注射吸毒者右心系统 IE 的大规模回顾性研究^[23]显示, 赘生物长度 > 20 mm 以及真菌感染是死亡主要的预测因素。HIV 感染的患者, CD4 细胞计数 < 200 个/ μ l 对死亡具有很高的预测价值。

2. 抗生素治疗: 抗生素治疗的经验性选择取决于疑似的微生物、吸毒者使用的药物和溶剂种类以及感染的部位。任何病例选择的抗生素必须始终覆盖金黄色葡萄球菌。最初治疗包括耐青霉素酶青霉

素、万古霉素或达托霉素, 需依据耐甲氧西林金黄色葡萄球菌当地的流行, 并联合庆大霉素。如果患者嗜他佐辛成瘾, 应加用一种抗假单胞菌剂。如果静脉注射吸毒者使用溶解在柠檬汁中的棕色海洛因, 应考虑念珠菌 (非白色念珠菌) 以及加抗真菌治疗。一旦病原微生物被分离, 则治疗必须调整。

一致性数据显示, 2 周治疗可能足够并不需加用氨基糖甙类^[24]。对多数单纯三尖瓣 IE 患者, 苯唑西林 (或氯唑西林) 治疗 2 周不联合庆大霉素有效, 但必须满足下列所有标准: 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌, 治疗效果良好, 无转移性感染灶或脓胸, 无心内和心外并发症, 无相关的人工瓣膜感染或左心瓣膜感染, 赘生物 < 20 mm, 无严重免疫功能低下 (CD4 < 200 个/ μ l) 合并或不合并获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)。

静脉注射吸毒者, 由于杀菌活性有限、向赘生物渗透性差以及药物清除率增加, 糖肽类抗生素 (万古霉素) 不应仅使用 2 周。下列情况必须使用 4 ~ 6 周的标准治疗方案: 抗生素治疗后临床或微生物反应缓慢 (> 96 h); 右心系统 IE 合并右心力衰竭、赘生物 > 20 mm、急性呼吸衰竭、肺外感染性转移灶 (包括脓胸) 或心外并发症如急性肾功能衰竭; 非耐青霉素酶青霉素类抗生素治疗; 静脉注射吸毒者合并严重免疫功能低下 (CD4 < 200 个/ μ l) 合并或不合并 AIDS; 或出现相关的左心系统 IE。

另外, 当不能进行传统的静脉途径治疗时, 静脉注射吸毒者右心系统金黄色葡萄球菌 IE 也可通过口服环丙沙星 (750 mg, 每日 2 次) 联合利福平 (300 mg, 每日 2 次); 只要菌株对药物充分敏感, 患者无并发症以及严密监察患者的依从性^[25]。一项随机对照研究^[26]显示, 与传统方案治疗金黄色葡萄球菌感染相比, 达托霉素并非劣效, 包括右心系统 IE。当使用达托霉素时, 多数学者建议使用高剂量 (每天 10 mg/kg) 并与氯唑西林或磷霉素联合以避免其耐药的产生。糖肽类 (如万古霉素) 或达托霉素是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的药物选择。对万古霉素最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) > 1 μ g/ml 的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染, 万古霉素可能具有较低疗效。这些病例, 达托霉素更有效。对非金黄色葡萄球菌微生物感染, 静脉注射吸毒者的治疗与非静脉注射吸毒者无差别。

3. 手术: 由于持续吸毒导致的 IE 发生率较高, 通常静脉注射吸毒者右心系统 NVE 应避免手术,

但当出现下列情况必须考虑手术:对利尿剂反应不佳的严重三尖瓣反流导致的右心心力衰竭;难以根除的微生物(如持续真菌感染)导致的IE,或尽管进行了充分的抗生素治疗菌血症持续至少7d(如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌)^[27];和反复肺栓塞后三尖瓣赘生物持续>20mm,合并或不合并共存的右心心力衰竭(a/C)。

HIV感染的静脉注射吸毒者IE,心脏手术并不恶化IE或HIV的预后。最近北美一项国家数据^[22]显示,三尖瓣IE的三种最常见的手术策略是瓣膜切除术、瓣膜修复和瓣膜置换术。三尖瓣置换占大多数病例,多数接受生物瓣膜。部分学者更愿选择瓣膜修复(尽可能避免人工材料)而非瓣膜置换,但是瓣膜修复较瓣膜置换或瓣膜切除并不改善预后。最严重的病例,可进行瓣膜切除而非人工瓣膜置换,但可能导致严重的手术后右心心力衰竭,尤其肺动脉高压患者。这些患者一旦感染治愈立即戒毒,随后可进行瓣膜置换。应避免肺动脉瓣置换,但如认为必要则优选肺动脉瓣同种移植物(但如果没有则只能使用异种移植物)。

总之,右心系统IE主要是侵犯静脉注射吸毒者和先天性心脏病患者的疾病。诊断要点包括呼吸道症状和发热。金黄色葡萄球菌感染占多数。TTE对这些患者具有重要诊断价值。尽管住院死亡率相对较低,但静脉注射吸毒者右心系统IE的复发风险高,手术仅推荐用于治疗顽固性症状、药物治疗失败、肺部复发性脓毒性栓塞或反常栓塞的患者。

五、先天性心脏病患者的感染性心内膜

儿童和成人先天性心脏病患者群正在扩大,其为年轻IE患者的主要易患人群。但是对该领域IE的认识有限,由于系统研究极少,常为回顾性研究以及专业中心研究,必然导致选择性偏倚,限制了其普遍应用。据报道先天性心脏病的IE发病率较一般人群高15~140倍(来源于专业中心的最高预估)^[28-29]。先天性心脏病儿童(每年0.04%)较成人患者(每年0.1%)发病率低^[30]。IE患者先天性心脏病比例报道差异大(可能由于选择偏倚),为2%~60%^[31],一致报道男性比例略高。某些简单缺损IE风险低,如继发性孔型心房间隔缺损和肺动脉瓣疾病;而其他缺损风险较高,如二叶式主动脉瓣。但是先天性心脏病常具有多种心脏缺损,每种缺损共同促成了IE的总体风险。例如,室间隔缺损患者,当出现相关的主动脉瓣反流,则IE的发病率

大幅提高。

致病微生物谱与后天性心脏病无差异,链球菌和葡萄球菌是最常见的菌株。如其他亚组,先天性心脏病IE的诊断常过晚,强调任何先天性心脏病患者出现持续发热以及持续感染的其他征象需要考虑IE。抗生素治疗前应进行血培养。主要症状、并发症和诊断依据与普通IE无差异。先天性心脏病的右心系统IE较后天性心脏病更常见。TOE较TTE的优势并未进行系统研究。但是复杂的解剖结构和人工材料可能阻碍赘生物的检出率和IE其他特征的发现,因此最好加做TOE检查,尤其成人患者。但是阴性结果不能排除诊断。

先天性心脏病患者IE的管理,从诊断到治疗,最好在专业中心进行,该中心需拥有影像、手术和重症监护专家。当药物治疗失败,出现严重血流动力学障碍并发症以及出现灾难性感染栓塞高风险时,适合心脏手术治疗。先天性心脏病IE死亡率为4%~10%,预后较后天性心脏病好,可能由于较高比例的右心系统IE或专业中心良好的治疗。

一级预防至关重要,已强调良好的口腔、牙齿、皮肤卫生保健的重要性,高危组患者适宜抗生素预防。重点强调的是要加强相关风险和预防教育,尤其未在先天性心脏病专业中心跟踪的患者,未充分强调IE风险以及需要预防的先天性心脏病人群。在该组人群中,至少涉及舌头和黏膜损伤的美容文身和刺孔应劝阻。先天性心脏病手术修复常可降低IE的风险,只要无残余缺损。但其他患者,当置入人工瓣膜替代品时,手术可能增加IE的总体风险。无数据资料单纯以消除IE风险为唯一目的,评价手术或经皮介入效果(如动脉导管未闭的封堵)。已有报道心脏修复作为二级预防措施降低IE的复发风险,但未进行系统研究。

总之,先天性心脏病合并IE罕见,更常累及右心。先天性心脏病合并IE的管理,包括从诊断到治疗,最好在先天性心脏病专业中心进行。这项推荐适用于多数先天性心脏病患者。复杂的解剖使超声心动图评估困难。但是持续感染和发热的所有先天性心脏病患者,均应考虑诊断。预后较其他IE好,死亡率<10%。该人群预防和患者教育非常重要。

六、妊娠期IE

心脏病患者妊娠期间对临床医师的一种挑战是心血管生理变化,该变化可能类似于心脏疾病同时使临床表现复杂易混淆。曾报道妊娠期间IE的

发病率为 0.006%，心脏病患者 IE 的发病率为 0~1.2%，人工机械瓣膜女性发病率更高^[32]。因此妊娠期间 IE 极罕见，为心脏缺损的并发症或静脉吸毒的后果。孕产妇 IE 死亡率接近 33%，多数死亡与心力衰竭和栓塞事件有关，而胎儿死亡率约 29%。任何妊娠的女性，只要出现不能解释的发热和心脏杂音，应严密注意。

IE 的及时诊断和合理治疗对降低母亲和胎儿死亡率非常重要。尽管手术导致胎儿死亡率高，但因急性反流导致心力衰竭的女性，妊娠期间应行亚急诊手术治疗。

七、IE 的抗栓治疗

IE 患者抗凝和抗血小板治疗的适应证与其他患者相同，证据并不支持药物干预凝血系统作为 IE 患者的辅助治疗。通常溶栓禁忌，有时可导致严重颅内出血^[33]，但是部分 IE 相关缺血性卒中患者，血栓切除术可能是一种治疗选择。

当 IE 确诊，已经口服抗凝药的患者颅内出血的风险可能增加，尤其金黄色葡萄球菌感染 PVE 患者。另一方面，IE 发病期间持续口服抗凝药物可能减少早期栓塞倾向。

IE 患者抗凝治疗推荐的证据级别低，决策应该由心内膜炎团队根据个体患者制订。IE 患者用普通肝素或低分子肝素桥接治疗的作用未进行研究，但是在确定手术前或避免药物相互作用的特殊临床状况时（即不稳定患者），可能具有一定优势。

证据并不支持 IE 患者启动抗血小板治疗，尽管实验性研究显示具有前景。部分人群研究显示，可能降低栓塞并发症的发生率，或服用抗血小板药物亚组患者 IE 的发生率降低^[34]，但研究结果相互矛盾。

抗栓治疗推荐：出现严重出血推荐中断抗血小板治疗（ⅠB）。颅内出血患者，推荐中断所有抗凝治疗（ⅠC）。缺血性卒中而无出血者，严密监测下应考虑用普通肝素或低分子肝素替代口服抗凝药物（抗维生素 K 药物）1~2 周（ⅡaC）。人工机械瓣膜置换并颅内出血患者，多学科会诊后应尽快重新启动普通肝素或低分子肝素（ⅡaC）。无卒中患者，金黄色葡萄球菌 IE 病例，严密监测下应考虑用普通肝素或低分子肝素替代口服抗凝药物 1~2 周（ⅡaC）。IE 患者不推荐溶栓治疗（ⅠC）。

八、非细菌性血栓性心内膜炎（non-bacterial thrombotic endocarditis, NBTE）

NBTE 的特征是心瓣膜上出现无菌性赘生物，

其由纤维蛋白和血小板聚集组成。这些赘生物与菌血症或内在瓣膜破坏性变化无关。鉴别真正的 NBTE 与使用抗生素后血培养阴性患者也非常重要。

NBTE 是一种与多种疾病相关的疾病，如癌症、结缔组织疾病（如系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体阳性，称为疣状心内膜炎）、自身免疫性疾病，血液高凝状态、败血症、烧伤或严重慢性疾病如肺结核、尿毒症、艾滋病。可能为一种威胁生命的血栓栓塞来源，并为其主要临床表现。

关键是鉴别 NBTE 与 IE。推荐使用 IE 相同的初始诊断检查手段。NBTE 诊断困难，出现下列情况临床应高度疑似：导致 NBTE 的相关疾病，发现心脏杂音，对抗生素治疗无反应的赘生物以及多系统栓塞证据。虽然少见，但当患有一种诱发疾病时，出现新的心脏杂音或原有杂音发生变化，临床医师应警觉考虑 NBTE。

NBTE 的瓣膜赘生物通常体积小、基底部宽阔且形状不规则。附着部位无炎症反应，导致其更易破碎及脱落。栓塞后受累瓣膜的小残存物（3 mm）可能导致超声心动图结果假阴性。当高度疑似 NBTE 时随后应进行 TOE 检查。左心（二尖瓣多于主动脉瓣）和左右心系统都有赘生物更符合 NBTE，而非 IE。早期进行 TOE 检查可改善 NBTE 的预后。

应进行全面系统的血液和凝血功能检查以寻找潜在的病因。尽管 IE 患者可以出现血培养阴性（如之前使用抗生素，HACEK 组菌、真菌等），但应进行多次血液培养以排除 IE。反复全身性栓塞或已确诊的系统性红斑狼疮患者，应进行抗磷脂综合征免疫学检测（如狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗β2 糖蛋白 1 抗体，间隔 12 周至少 2 次检查中至少一种阳性才能诊断抗磷脂综合征）。

NBTE 首要的治疗是处理内在的病理机制。如无禁忌证，应使用普通肝素或低分子肝素或华法林抗凝治疗，尽管极少证据支持该治疗策略。NBTE 患者，使用直接凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂研究尚未进行。抗磷脂综合征患者，需要终身抗凝治疗。血栓性抗磷脂综合征患者，比较利伐沙班（Xa 因子抑制剂）和华法林的试验正在进行。但是抗凝治疗可导致栓塞事件发生出血性转化的风险。抗凝治疗前，NBTE 合并脑血管事件发作患者应行脑 CT 检查，以排除脑出血。

除非良好抗凝治疗仍然反复血栓栓塞的患者，否则通常不推荐手术干预、瓣膜清创和（或）重建。

瓣膜手术的其他适应证与 IE 相同。患有癌症时，推荐多学科协同治疗方案（心内膜炎团队）。

九、癌症相关的 IE

IE 可能是癌症潜伏期的一项标志。一项大规模丹麦全国人群为基础的队列研究显示，IE 患者平均随访 3.5 年发现癌症 997 例。IE 确诊后近期（最初 3 个月内）腹部和血液系统癌症的风险高，长期随访（> 12 个月）腹部癌症仍然高于预期^[35]。

曾报道多种细菌与结肠癌相关，与牛链球菌感染具有最强以及最明确的关系，尤其解链球菌亚种；而与牛链球菌感染相关的胃肠道肿瘤中，多数病例为结肠腺瘤或癌^[36]。但是牛链球菌或解链球菌与结直肠肿瘤的关系，仅仅是胃肠损伤的后果还是能触发或助长结直肠癌发生，仍然是争论的焦点。

牛链球菌 IE 时，需要进一步适当的微生物学分类。牛链球菌或解链球菌 IE 患者，住院期间推荐排除隐匿性结肠癌。即使无任何肿瘤者，强烈推荐每年例行结肠镜检查。

FDG PET/CT 越来越多地应用于 IE 诊断检查。其对胃肠道病理性活动的检查和指导结肠镜检查可能有意义。但是 PET/CT 阴性结果不能排除重要的结肠病理，其对牛链球菌或解链球菌 IE 患者隐匿性结直肠癌检出的临床价值不清。

参 考 文 献

- [1] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology(ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS), the European Association of Nuclear Medicine(EANM)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(44): 3075-3128.
- [2] Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper-heart valve clinics: organization, structure, and experiences[J]. Eur Heart J, 2013, 34(21): 1597-1606.
- [3] Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis[J]. JAMA, 2007, 297(12): 1354-1361.
- [4] Amat-Santos JJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry[J]. Circulation, 2015, 131(18): 1566-1574.
- [5] Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(23): 2374-2382.
- [6] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(13): e1-e142.
- [7] Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey[J]. Heart, 2005, 91(5): 571-575.
- [8] Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure[J]. JAMA, 2011, 306(20): 2239-2247.
- [9] Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(16): 1495-1504.
- [10] Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(3): 458-477.
- [11] Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections[J]. Circulation, 2003, 108(16): 2015-2031.
- [12] Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(7): 669-675.
- [13] Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections[J]. Eur Heart J, 2013, 34(3): 229-236.
- [14] Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study[J]. Circulation, 2007, 116(12): 1349-1355.
- [15] Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections[J]. Europace, 2012, 14(9): 1334-1339.
- [16] Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M, et al. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects[J]. Europace, 2013, 15(1): 89-100.
- [17] Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(13): 1398-1405.
- [18] Di Cori A, Bongiorno MG, Zucchelli G, et al. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2012, 35(2): 215-222.
- [19] Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y, et al. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency[J]. Europace, 2013, 15(8): 1205-1209.
- [20] Karth G, Koreny M, Binder T, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis[J]. Crit Care, 2002, 6(2): 149-154.
- [21] Mirabel M, Sonnevill 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.
- [22] Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, et al. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(4): 1374-1381.

- [23] Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, et al. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts[J]. *J Infect Dis*, 1985, 151(2): 209-216.
- [24] Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(12): 969-974.
- [25] Al Omari A, Cameron DW, Lee C, et al. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 140.
- [26] Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(7): 653-665.
- [27] Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, et al. Rightsided infective endocarditis: surgical management[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(3): 470-479.
- [28] Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(6): 661-667.
- [29] Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study[J]. *Heart*, 2005, 91(6): 795-800.
- [30] Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors[J]. *Circulation*, 2013, 128(13): 1412-1419.
- [31] Baek JE, Park SJ, Woo SB, et al. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution[J]. *Korean Circ J*, 2014, 44(1): 37-41.
- [32] Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(9): 657-665.
- [33] Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature[J]. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1339-1342.
- [34] Habib A, Irfan M, Baddour LM, et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections[J]. *Europace*, 2013, 15(2): 227-235.
- [35] Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study[J]. *Am J Med*, 2013, 126(1): 58-67.
- [36] Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(3): 164-171.

(收稿日期 : 2016-10-10)

(本文编辑 : 张志巍)

梁峰, 胡大一, 沈珠军, 等. 2015年欧洲心脏病学会关于特殊临床背景感染性心内膜炎治疗指南的解读 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(5): 779-787.