

• 临床论著 •

感染性心内膜炎患者的栓塞风险预测

耿金 胡婷婷 乔青 常慧艳 张荣林

【摘要】 目的 探求可以预测感染性心内膜炎患者住院期间总栓塞事件的独立因素。方法 回顾性分析南京鼓楼医院 2005~2012 年收治的 133 例感染性心内膜炎患者的发病特点,包括基本情况、生化结果、超声心动图表现和血培养结果与栓塞的关系。结果 单因素分析发现 WBC $> 15 \times 10^9/L$ 、CRP $> 40 \text{ mg/L}$ 、赘生物累及多个瓣膜以及赘生物大小 $> 1 \text{ cm}$ 与栓塞相关(P 值分别为 0.023、0.029、0.004、 < 0.001),将其纳入二元 Logistic 回归模型后发现赘生物累及多个瓣膜以及大小 $> 1 \text{ cm}$ 是栓塞的独立预测因素($P = 0.003$, $OR = 3.34$, 95% $CI: 1.52 \sim 7.31$; $P = 0.030$, $OR = 2.37$, 95% $CI: 1.09 \sim 5.18$)。结论 赘生物累及多个瓣膜以及大小 $> 1 \text{ cm}$ 是栓塞的独立预测因素,临床中处理这类感染性心内膜炎患者时可能需尽早手术,以减少栓塞事件的发生。

【关键词】 心内膜炎,细菌性; 栓塞; 独立预测因素

Predictors of embolic events in patients with infective endocarditis GENG Jin, HU Ting-ting, QIAO Qing, CHANG Hui-yan, ZHANG Rong-lin. Department of Cardiology, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing 210008, China
Corresponding author: ZHANG Rong-lin, Email: zhangronglin2004@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To search the independent predictors of embolic events in patients with infective endocarditis. **Methods** 133 cases from Nanjing Gulou Hospital were collected during the year 2005 to 2012. Univariate and multivariate analyses were used to reveal the independent predictors of embolic events. **Results** White blood cell counts $> 15 \times 10^9/L$, C-reactive protein $> 40 \text{ mg/L}$, multiple valve involvement and vegetation size $> 1 \text{ cm}$ were associated with embolic events ($P = 0.023$; $P = 0.029$; $P = 0.004$; $P < 0.001$, respectively). Among them, multiple valve involvement and vegetation size $> 1 \text{ cm}$ are independent predictors of embolic events ($P = 0.003$, $OR = 3.34$, 95% $CI: 1.52-7.31$; $P = 0.030$, $OR = 2.37$, 95% $CI: 1.09-5.18$). **Conclusions** Multiple valve involvement and vegetation size $> 1 \text{ cm}$ were independent predictors of embolic events. Identification of these factors should prompt consideration of early surgery.

【Key words】 Endocarditis, bacterial; Embolism; Independent predictors

栓塞是感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)最严重的并发症之一,其发生率在 13%~49%,可能引起肢体活动障碍,甚至死亡^[1]。国外已报道 IE 患者的部分发病特点有预测栓塞的作用^[2-6],但目前尚无中国人的报道。本文对 133 例 IE 患者的临床、生化和超声心动图结果进行回顾性分析,旨在寻找可以预测 IE 栓塞风险的因素。

资料与方法

1. 研究对象:我们收集了南京鼓楼医院 2005 年 1 月至 2012 年 5 月收治的 156 例 IE 病例,诊断根据修订的 Duke 临床诊断标准^[7]。部分患者反复多次住院,只

有第一次的资料被收集。为了找出可以预测栓塞的早期因素,我们只入选在 24 h 内抽血化验和 3 d 之内行超声心动图检查的患者。

2. 数据收集:患者的年龄、性别以及入院时的体温、伴随疾病(高血压、糖尿病)、纽约心功能分级(NYHA 分级)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)及血培养的结果被收集。超声心动图(84.2% 的患者采用经胸超声心动图)测得的心房、心室大小、射血分数以及赘生物的大小和部位同样也被记录。观察事件是住院期间发生的栓塞,包括脑卒中及周围血管栓塞,诊断均以头颅 CT 和血管超声结果作为依据。

3. 统计学分析:全部数据均由 SPSS 18.0 软件处理。连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,分类变量用例数(百分比)来表示。单因素分析由 t 检验(连续变量)及卡方检验(分类变量)完成。所有单因素分析中有统计学意义的指标纳入多因素回归分析模型,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.025

作者单位:210008 南京医科大学鼓楼临床医学院心血管内科 8A 病区(耿金、胡婷婷、常慧艳);南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科 8A 病区(乔青、张荣林)

通讯作者:张荣林,Email:zhangronglin2004@yahoo.com.cn

结果用优势比(OR)和95%可信区间(CI)来表示。模型稳定性用 Hosmer 和 Lemeshow 拟合度及分类预测百分比来表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. IE 患者情况:本研究最终入选 133 例明确诊断 IE 的患者,其平均年龄为 (45.8 ± 16.5) 岁,男性有 77 例,占 57.9%。诊断糖尿病的有 9 例,20 例诊断高血压,11 例为人工瓣膜 IE。总体死亡率为 17.3%,133 例患者中 43 例为严重心力衰竭(NYHA 分级 III/IV),占 31.6%。住院期间,49 例患者发生了栓塞,另外有 77 例最终选择了外科手术,平均手术等待时间为 (7.6 ± 1.3) d。单因素分析显示性别、年龄、伴随疾病、发热、严重心力衰竭以及手术和栓塞事件均无关(表 1)。

2. 生化结果:肝、肾功能异常患者分别占总体的 27.8% 和 12.8%,卡方检验分析其与栓塞的关系时未见统计学差异。进一步的分析发现 $WBC > 15 \times 10^9/L$ 以及 $CRP > 40 \text{ mg/L}$ 的患者栓塞风险明显增加(P 值分别为 0.023 和 0.029,表 1)。

3. 超声心动图结果:如表 1 所示,IE 患者的左心房与左心室大小分别为 $(4.3 \pm 0.8) \text{ cm}$ 、 $(5.9 \pm 1.0) \text{ cm}$,左心室较正常稍大,但射血分数均在正常范围内 $(57.5 \pm 7.8)\%$ 。91.0% 的患者存在赘生物,59.4% 患者的赘生物位于二尖瓣,57.1% 位于主动脉瓣,9.8% 位于三尖瓣,值得注意的是有 52 例 IE 患者的赘生物累及超过 1 个瓣膜,占 39.1%。绝大多数患者的赘生物大小超过 1 cm,占 48.9%。单因素分析提示赘生物累及多个瓣膜以及赘生物大小 $> 1 \text{ cm}$ 与栓塞相关(P 值分别为 0.004 和 < 0.001)。

4. 血培养结果(表 1):血培养阳性有 79 例,占 59.4%。检出率最高的是链球菌,占总体的 30.1%,其次是金黄色葡萄球菌,占 15.8%,其中约三分之一为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),占 6%。单因素分析未见血培养结果与栓塞的关系。

5. 栓塞事件的回归模型:将单因素分析中有统计学意义的指标, $WBC > 15 \times 10^9/L$ 、 $CRP > 40 \text{ mg/L}$ 、赘生物累及多个瓣膜以及赘生物 $> 1 \text{ cm}$,纳入二元 Logistic 回归模型,结果发现赘生物累及多个瓣膜以及赘生物

表 1 患者情况与栓塞事件的关系

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高血压 [例, (%)]	人工瓣膜 [例, (%)]	生化结果[例, (%)]			
							ALT > 40 U/L	Cr > 106 $\mu\text{mol/L}$	WBC > $15 \times 10^9/L$	CRP > 40 mg/L
栓塞	49	42.8 \pm 17.8	31 (63.3)	4 (8.2)	8 (16.3)	6 (12.2)	14 (28.6)	8 (16.3)	10 (20.4)	27 (55.1)
无栓塞	84	47.0 \pm 15.9	46 (54.8)	5 (6.0)	12 (14.3)	5 (6.0)	23 (27.4)	9 (10.7)	6 (7.1)	30 (35.7)
合计	133	45.8 \pm 16.5	77 (57.9)	9 (6.8)	20 (15.0)	11 (8.3)	37 (27.8)	17 (12.8)	16 (12.0)	57 (42.9)
P 值		0.202	0.338	0.725	0.751	0.213	0.883	0.350	0.023 ^a	0.029 ^a

组别	超声心动图结果				累及二尖瓣 [例, (%)]	累及主动脉瓣 [例, (%)]	累及三尖瓣 [例, (%)]	累及多个瓣膜 [例, (%)]	赘生物大小 > 1 cm [例, (%)]
	左心房大小 (cm, $\bar{x} \pm s$)	左心室大小 (cm, $\bar{x} \pm s$)	射血分数 (%, $\bar{x} \pm s$)	存在赘生物 [例, (%)]					
栓塞	4.4 \pm 0.7	6.0 \pm 1.1	57.0 \pm 7.5	44 (89.8)	33 (67.3)	31 (63.3)	3 (6.1)	27 (55.1)	34 (69.4)
无栓塞	4.2 \pm 0.8	5.8 \pm 1.0	57.8 \pm 7.9	77 (91.7)	46 (54.8)	45 (53.6)	10 (11.9)	25 (29.8)	31 (36.9)
合计	4.3 \pm 0.8	5.9 \pm 1.0	57.5 \pm 7.8	121 (91.0)	79 (59.4)	76 (57.1)	13 (9.8)	52 (39.1)	65 (48.9)
P 值	0.351	0.347	0.572	0.759	0.154	0.276	0.371	0.004 ^a	< 0.001 ^a

组别	血培养结果[例, (%)]					临床情况[例, (%)]			
	金黄色葡萄球菌	MRSA	链球菌	真菌	培养阴性	严重心力衰竭	体温 > 38 $^{\circ}\text{C}$	外科手术	死亡
栓塞	7 (14.3)	4 (8.2)	11 (22.4)	1 (2.0)	21 (42.9)	19 (38.8)	13 (26.5)	28 (57.1)	17 (34.7)
无栓塞	14 (16.7)	4 (4.8)	29 (34.5)	1 (1.2)	33 (39.3)	23 (27.4)	21 (25.0)	49 (58.3)	6 (7.1)
合计	21 (15.8)	8 (6.0)	40 (30.1)	2 (1.5)	54 (40.6)	42 (31.6)	34 (25.6)	77 (57.9)	23 (17.3)
P 值	0.716	0.466	0.143		0.686	0.173	0.845	0.893	< 0.001

注:^a $P < 0.05$,提示差异有统计学意义。ALT 为谷丙转氨酶,Gr 为肌酐,WBC 为白细胞计数,CRP 为 C 反应蛋白,MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

>1 cm 为住院期间栓塞风险的独立预测因素($P = 0.003$, $OR = 3.34$, 95% $CI: 1.52 \sim 7.31$; $P = 0.030$, $OR = 2.37$, 95% $CI: 1.09 \sim 5.18$)。Hosmer 和 Lemeshow 拟合度检验未见明显差异,分类预测百分比为 66.9%,提示模型稳定性尚可(表 2)。

表 2 栓塞预测因素的多因素分析

因素	P 值	OR	95% CI
WBC > $15 \times 10^9/L$	0.149	2.41	0.73 ~ 8.0
CRP > 40 mg/L	0.265	1.58	0.71 ~ 3.54
赘生物大小 > 1 cm	0.003	3.34	1.52 ~ 7.31
多个瓣膜	0.030	2.37	1.09 ~ 5.18

注: Hosmer 和 Lemeshow 拟合度: $P = 0.463$; 分类预测百分比为 66.9%

讨 论

国外已有数个研究发现 IE 患者的部分发病特点有判断预后的作用,例如赘生物大小 > 1 cm,但赘生物累及多个瓣膜是否有预测栓塞的左右尚不明确,并且它们大都在北美、欧洲和澳大利亚进行,近期一篇关于日本人 IE 的文章被发表^[8],但目前为止尚无关于中国人的系统报告。因而我们通过回顾性分析南京鼓楼医院过去 7 年收治的 133 例 IE 患者的发病特点,结果发现赘生物累及多个瓣膜以及大小 > 1 cm 有预测住院期间栓塞风险的作用。

栓塞事件的发生是由于赘生物的脱落导致,这必然与赘生物的大小、移动度及易脆性有关,尽管对于赘生物形成的机制目前并不太清楚,但近期的研究显示基质金属蛋白酶-9 的高表达与赘生物的形成及栓塞有关^[4]。超声心动图在预测栓塞方面同样具有重要作用^[2,9],我们的研究也发现赘生物 > 1 cm 为栓塞的独立预测因素,这与国外的报道相一致。此外,多因素分析还提示赘生物累及多个瓣膜也是栓塞的独立预测因素(表 2)。Thuny 等^[2]未发现栓塞与赘生物累及多个瓣膜有任何关系,这可能与以下几个原因有关。首先,Thuny 等统计的栓塞发生率仅有 7.3%,而本研究纳入的患者栓塞发生率高达 36.8%。其次,在 Thuny 等的研究中超声心动图大都采用经食管超声,并且样本量也相对较大,这些都可能会导致结果的差异。最后,我们没有评估赘生物移动度和栓塞的关系,在 Thuny 等的研究中赘生物移动度为栓塞事件的独立预测因素,如将其纳入回归模型,结果可能会不同。Wallace 等^[10]指出赘生物累及多个瓣膜似乎和较高的住院死亡率和半年死亡率相关,由于样本量小的关系,并没有进行比较系统的统计学分析,但本研究并未得出类似的结果。近期 Kang 等^[5]通过随机对照研究发现早期手术可以

明显地降低栓塞发生率,而本研究无此发现,这可能是和 Kang 等入选的患者均在 48 h 内进行了手术有关,而本研究纳入的患者手术等待时间均大于 2 d。栓塞发生率在初次诊断后的一周内最高^[2],而早期手术通过切除感染物质、引流脓肿和修复受损组织,可以有效地预防栓塞事件^[11]。同时术中可以取赘生物进行培养和药敏,并根据其结果调整抗生素方案,减少 IE 复发的同时也有效减少了栓塞的发生。

综合国内外近年的研究发现,赘生物 > 1 cm 与栓塞显著相关,而目前为止对于赘生物累及多个瓣膜和栓塞关系的研究并不多,仅有的 2 篇报道也未发现其与栓塞的相关性,而我们的研究显示对于那些赘生物累及多个瓣膜和大小 > 1 cm 的患者来说,其栓塞发生率几乎是其他患者的 2 倍,并且发生栓塞的患者死亡率也明显升高(表 1)。临床工作中如何减少 IE 患者栓塞的发生率是一个重点并且也是一个难点,对于一个已经发现赘生物 > 1 cm 或者累及多个瓣膜的患者来说,这些情况显然已不大可能改变,早期手术可能是唯一可以减少栓塞风险的治疗措施,然而手术患者及时机的选择似乎又是另一个难点。近期, *Circulation* 发表的一篇文章对于我们在临床工作中把握外科手术的指征以及选择手术时机具有重要参考意义^[12]。

赘生物累及多个瓣膜以及大小 > 1 cm 是栓塞的独立预测因素,临床中处理这类 IE 患者时可能需尽早手术以减少栓塞事件的发生。

参 考 文 献

- [1] Habib G. Embolic Risk in Subacute Bacterial Endocarditis: Determinants and Role of Transesophageal Echocardiography. *Curr Infect Dis Rep*, 2005, 7: 264-271.
- [2] Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*, 2005, 112: 69-75.
- [3] Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, et al. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13: 330-338.
- [4] Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, et al. Circulating Matrix Metalloproteinases in Infective Endocarditis: A Possible Marker of the Embolic Risk. *PLoS One*, 2011, 6: e18830.
- [5] Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2466-2473.
- [6] Ryu HM, Bae MH, Lee SH, et al. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis. *Heart Vessels*, 2011, 26: 298-305.
- [7] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2000, 30: 633-638.
- [8] Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, et al. Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: Results of CArdiac Disease REgistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol*, 2012.
- [9] Luaces M, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Vegetation size at diagnosis

in infective endocarditis; Influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol*, 2009, 137:76-78.

[10] Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis; clinical predictors of outcome. *Heart*, 2002, 88:53-60.

[11] 杨敏, 袁忠祥. 外科手术治疗感染性心内膜炎 75 例临床分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:1134-1137.

[12] Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis; who and when? *Circulation*, 2010, 121:1141-1152.

(收稿日期:2012-11-09)

(本文编辑: 张岚)

耿金, 胡婷婷, 乔青, 等. 感染性心内膜炎患者的栓塞风险预测[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(5):1927-1930.

