

血液透析患者并发感染性心内膜炎的临床特征分析

沈维 陈万远 俞琦 李一文

【摘要】目的 分析血液透析(HD)患者并发感染性心内膜炎(IE)的临床特征。**方法** 选取 IE 患者 52 例,其中确诊慢性肾脏病 5 期且行维持性 HD 时间超过 3 个月以上的 IE 患者 9 例(HD 组),其余肾功能正常的 IE 患者 43 例(Non HD 组)。回顾患者临床资料并对比分析两组患者的临床特征。**结果** 两组患者性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),入院时血 WBC、Hb、C 反应蛋白、血清白蛋白水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。HD 组患者血葡萄球菌培养阳性率高于 Non HD 组(66.7% vs 11.6%, $P < 0.05$)。HD 组患者住院期间心力衰竭发生率高于 Non HD 组(66.7% vs 23.3%, $P < 0.05$),院内病死率高于 Non HD 组(33.3% vs 4.7%, $P < 0.05$)。**结论** HD 患者合并 IE 的临床症状不典型,多由于葡萄球菌感染引起,受累心脏瓣膜主要为二尖瓣及主动脉瓣,易发心力衰竭,病死率高,应及时行心脏超声检查,并予积极有效的抗生素治疗或手术处理。

【关键词】 感染性心内膜炎 终末期肾病 血液透析 并发症

Clinical characteristics of infective endocarditis in hemodialysis patients SHEN Wei, CHEN Wanyuan, YU Qi, et al. Department of Nephrology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of infective endocarditis(IE) in hemodialysis(HD) patients. **Methods** Fifty two patients with IE were enrolled, including 9 patients with stage 5 chronic kidney disease who underwent maintained HD for more than 3 months (HD group), and 43 patients with normal renal function (non-HD group). The clinical data of the patients was reviewed and the clinical characteristics were compared between two groups. **Results** There was no significant difference in gender, age and other general data between the two groups (all $P > 0.05$). There were significant differences in leukocyte, hemoglobin, C-reactive protein(CRP) and serum albumin levels between the two groups(all $P < 0.05$). The positive rate of staphylococcus culture in the HD group was higher than that in the non-HD group(66.7% vs. 11.6%, $P < 0.05$). The incidence of heart failure (66.7% vs. 23.3%, $P < 0.05$) and the in-hospital mortality (33.3% vs. 4.7%, $P < 0.05$) in HD group were higher than those in non-HD group. **Conclusion** The IE in HD patients is mainly caused by staphylococcal infection and its clinical symptoms are not typical. The involved heart valves are mainly mitral valve and aortic valve, which are prone to heart failure and have a high mortality.

【Key words】 Infective endocarditis End stage renal disease Hemodialysis Complication

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是临床常见的感染性疾病,往往由细菌等微生物侵袭感染心内膜引起,导致心瓣膜结构缺损及心脏血流动力学改变,其特征性病理损害为心瓣膜赘生物形成。血液透析

(hemodialysis, HD)是目前尿毒症患者主要肾脏替代治疗方式,HD 患者发生 IE 的风险为普通人群的 10~18 倍^[1-2]。本研究通过回顾性对比分析 HD 并发 IE 患者与肾功能正常 IE 患者的临床资料,探讨维持性 HD 患者并发 IE 的临床特征,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性选取 2009 年 12 月至 2017 年 7 月浙江省人民医院(51 例)与黄岩中医院(1 例)收治的 IE 患者 52 例,其中男 37 例,女 15 例;年龄 21~82(44.9±16.1)岁。纳入标准:(1)患者年龄≥18 岁;(2)为首诊且新发的自体瓣膜性 IE;(3)行超声心动图检查证实心脏

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.41.10.2018-121

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY19H050002);

浙江省医药卫生科技计划项目(2014KYA018、2015KYB035)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)肾脏病科(沈维、李一文),病理科(陈万远);黄岩中医院血透中心(俞琦)

通信作者:李一文, E-mail: gongzuogong@163.com

瓣膜赘生物形成,诊断符合改良的 Duke 诊断标准^[3],临床资料完整。排除标准:(1)既往有 IE 病史或曾接受心脏瓣膜置换手术或起搏器植入术;(2)精神疾患或多种因素导致无法正常交流者;(3)既往有吸毒史;(4)既往有风湿性心脏病史、糖尿病史,或发病前 1 个月内全身应用糖皮质激素或免疫抑制剂且使用时间>2 周。其中确诊慢性肾脏病 5 期且行维持性 HD 时间超过 3 个月以上的 IE 患者 9 例(HD 组),原发病为慢性肾小球肾炎 6 例,IgA 肾病 1 例,狼疮性肾炎 1 例,膜性肾病 1 例;HD 时间 6~72(35.4±25.6)个月;HD 血管通路采用自体动静脉内瘘 5 例,采用长期留置皮下隧道涤纶套导管 4 例;透析频率均为 3 次/周。其余肾功能正常的 IE 患者 43 例(Non HD 组)。

1.2 方法 回顾患者的病例资料,收集并记录一般资料(性别、年龄、合并症等)、实验室检查(入院时血 WBC、Hb、C 反应蛋白、PLT、血清白蛋白水平及血细菌

培养结果等)、影像学检查(肺部影像学检查、心脏超声检查等)、住院时间、住院期间并发症发生情况及转归等诊治经过。以患者确诊 IE 为随诊起点,2017 年 10 月 31 日为随诊终止时间。随访方式包括门诊随访、电话随访或家访以了解患者出院后状况。

1.3 观察指标 观察并比较两组患者的下列临床指标:(1)一般资料;(2)实验室检查结果;(3)超声心动图检查结果;(4)住院时间、住院期间并发症发生情况与转归。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i>)	年龄(岁)	合并冠心病 [<i>n</i> (%)]	先天性心脏病 [<i>n</i> (%)]	合并高血压 [<i>n</i> (%)]	听诊心脏瓣 膜杂音[<i>n</i> (%)]	发热 [<i>n</i> (%)]	肺部感染 [<i>n</i> (%)]
HD 组	9	7/2	51.1±12.5	1(11.1)	0(0)	5(55.6)	7(77.8)	9(100)	7(77.8)
Non HD 组	43	30/13	43.6±16.6	4(9.3)	5(11.6)	7(16.3)	30(69.8)	32(74.4)	19(44.2)
t/χ^2 值		0.006	1.278	△	△	4.444	0.006	1.588	2.150
<i>P</i> 值		0.938	0.207	1.000	0.573	0.035	0.938	0.208	0.143

注:△值处采用 Fisher 确切概率法

由表 1 可见,两组患者性别、年龄及冠心病、先天性心脏病史、入院体检听诊心脏瓣膜杂音、发热(体温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$)、肺部感染发生率等比较差异均无统计学意义

(均 $P>0.05$);HD 组高血压患者比例高于 Non HD 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者实验室检查结果比较 见表 2。

表 2 两组患者实验室检查结果比较

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	Hb(g/L)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	C 反应蛋白 (mg/L)	血清白蛋白 (g/L)	血细菌培养 阳性[<i>n</i> (%)]	葡萄球菌培养 阳性[<i>n</i> (%)]
HD 组	9	14.5±3.7	82.3±18.7	166.0±57.6	138.6±40.9	28.9±5.6	6(66.7)	6(66.7)
Non HD 组	43	10.3±4.1	105.9±20.8	204.8±73.0	65.2±18.7	33.7±6.4	19(44.2)	5(11.6)
t/χ^2 值		2.837	3.144	1.496	5.270	2.086	0.741	7.280
<i>P</i> 值		0.007	0.003	0.141	0.001	0.042	0.389	0.007

由表 2 可见,两组患者入院时血 WBC、Hb、C 反应蛋白、血清白蛋白水平比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而 PLT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血细菌培养阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$);HD 组患者血葡萄球菌培养阳性率高于 Non HD 组($P<0.05$)。

2.3 两组患者超声心动图检查结果比较 见表 3。

由表 3 可见,两组患者赘生物累及心脏瓣膜比例、赘生物数量、赘生物最长径、心脏瓣膜钙化比例、心脏瓣膜

穿孔比例、心包积液发生比例、左心室射血分数比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。HD 组中 5 例患者仅累及心脏二尖瓣,3 例仅累及主动脉瓣膜,1 例同时累及心脏二尖瓣及主动脉瓣膜。Non HD 组中 28 例患者仅累及心脏二尖瓣,10 例仅累及主动脉瓣膜,1 例仅累及三尖瓣,1 例仅累及肺动脉瓣,2 例同时累及心脏二尖瓣及主动脉瓣膜,1 例同时累及心脏三尖瓣及二尖瓣。

2.4 两组患者住院时间、住院期间并发症发生情况与转归比较 见表 4。

表 3 两组患者超声心动图检查结果比较

组别	n	赘生物累及心脏瓣膜数量[n(%)]		赘生物数量[n(%)]		赘生物最长径(mm)	心脏瓣膜钙化[n(%)]	心脏瓣膜穿孔[n(%)]	心包积液[n(%)]	左心室射血分数(%)
		1	>1	1	>1					
HD 组	9	8(88.9)	1(11.1)	7(77.8)	2(22.2)	12.4±4.9	3(33.3)	4(44.4)	6(66.7)	64.4±6.3
Non HD 组	43	40(93.0)	3(7.0)	38(88.4)	5(11.6)	12.1±4.8	7(16.3)	6(14.0)	12(27.9)	64.9±8.4
χ^2 值		△		0.096	0.170	0.512	2.708	3.376	0.168	
P 值		0.544		0.757	0.866	0.474	0.100	0.066	0.867	

注: △值采用 Fisher 确切概率法

表 4 两组患者住院时间、住院期间并发症发生情况与转归比较

组别	n	住院时间(d)	住院期间并发症[n(%)]					转归 [n(%)]	
			心力衰竭	脑梗死	脑出血	消化道出血	脾梗死	好转出院	院内病死
HD 组	9	28.8±10.3	6(66.7)	2(22.2)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	3(33.3)
Non HD 组	43	34.6±7.9	10(23.3)	5(11.6)	3(7.0)	3(7.0)	1(2.3)	41(95.3)	2(4.7)
χ^2 值		1.899	4.704	0.096	△	△	△	12.473	△
P 值		0.063	0.030	0.757	0.544	1.000	1.000	0.000	0.031

注: △值采用 Fisher 确切概率法; HD 组 2 例患者因经济原因自动出院

由表 4 可见,两组患者住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者住院期间并发症以心力衰竭最为常见,HD 组患者住院期间心力衰竭发生率高于 Non HD 组($P<0.05$),其余并发症两组患者比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。HD 组患者院内病死率高于 Non HD 组,好转出院率低于 Non HD 组,两组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨论

2009 年 12 月至 2017 年 7 月在浙江省人民医院与黄岩中医院接受维持性 HD 治疗的患者平均为 271 例/年,期间仅 9 例 HD 患者并发 IE。该 9 例患者均无心脏手术史,无糖尿病史,无吸毒史,也未出现如 Osler 结节、Janeway 结节、Roth 斑等提示 IE 的典型体征,而以发热或者咳嗽、胸闷、气急等非特异性表现多见。临床上这类患者容易漏诊 IE^[6]。

机体免疫功能低下以及细菌等微生物侵袭是导致 HD 患者并发 IE 的重要原因。本研究中 HD 组患者均存在营养不良及肾性贫血,Hb、血白蛋白水平均低于 non HD 组患者。HD 组高血压合并症发生率高于 non HD 组,进一步导致心脏瓣膜功能不良,增大了 IE 发生的风险^[9]。本研究中因 HD 组患者均无糖尿病史,故剔除 non HD 组中糖尿病患者与之匹配。HD 组患者中 5 例采用自体动静脉内瘘作为长期血透通路,局部皮肤反复穿刺会增加细菌感染风险;4 例采用皮下隧道涤纶套导管作为血管通路,纤维蛋白在导管内表面形成纤维膜,易成为病原微生物定植的场所,这些均为发生 IE 的高危因

素^[6]。当并发 IE 时,HD 组患者均出现发热,病程急骤凶险,血 WBC 及 C 反应蛋白水平均高于 non HD 组患者。

两组患者均接受超声心动图检查并证实心脏瓣膜赘生物存在。Holland 等^[7]认为临床疑似 IE 患者,均应及时行超声心动图筛查,尽早获得诊断依据。Vasudev 等^[8]统计了 IE 常见的累及心脏瓣膜部位概率:二尖瓣(55.8%)、主动脉瓣(21.7%)、三尖瓣(21.2%)以及肺动脉瓣(1.9%)。本研究 52 例患者超声心动图检查提示,心脏瓣膜赘生物累及部位以二尖瓣与主动脉瓣为主。HD 组患者累及心脏二尖瓣为 5 例,累及主动脉瓣膜为 3 例,同时累及主动脉瓣膜和肺动脉瓣膜 1 例。两组患者赘生物累及心脏瓣膜比例比较差异无统计学意义,提示 HD 组患者 IE 累及心脏瓣膜特点与普通人群类似。

两组患者均在不同穿刺点抽血作 2 次以上血培养,其中 48.1%(25/52)患者血培养为阳性,与 Nakagawa 等^[9]报道结果类似。多数患者起病表现以发热为主,入院前存在单种甚至多种抗生素不规范使用史,可能导致部分患者入院后连续血培养结果为阴性。Head 等^[10]分析了 11 348 例普通人群中 IE 患者病原体,其中链球菌属占 30%,草绿色链球菌占 20%,金黄色葡萄球菌占 21%,凝固酶阴性葡萄球菌占 8%,肠球菌占 8%。non HD 组患者血细菌培养与之类似,提示源于口腔及上呼吸道的常住菌群(尤其是链球菌)仍是普通人群中常见 IE 的致病菌。本研究 HD 组患者血细菌培养显示均为葡萄球菌(金黄色葡萄球菌 3 例、表皮葡萄球菌 2 例、路邓葡萄球菌 1 例)。葡萄球菌凭借强大的黏附定植能力,定植于心脏瓣膜,形成类似生物膜的结构,具有抵御细

胞吞噬能力,占据尿毒症患者 IE 感染病菌的首位^[11]。因此对于非 HD 患者发生自体瓣膜 IE,经验性治疗的抗生素选择应首选覆盖链球菌属。而 HD 患者疑似 IE,推荐覆盖葡萄球菌(尤其是金黄色葡萄球菌)的经验性抗生素使用。该结果对于 IE 无药敏结果时经验应用抗生素具有一定的借鉴意义。

2015 年欧洲心脏病学会年会 IE 管理指南强调抗生素及早期手术治疗 IE 的必要性^[12],在确诊 HD 患者并发 IE 后,应迅速组建多学科治疗团队,开通诊断及手术专用快速通道。有研究指出,早期手术治疗 IE 能够有效降低全身性栓塞的风险,明显减少总体死亡事件^[13]。本研究 HD 组患者住院期间并发症主要以心力衰竭为主,可能与尿毒症患者残存肾功能减退,水钠潴留有关^[14]。Raza 等^[15]报道 HD 合并 IE 患者住院期间病死率约为普通人群的 2.6 倍。Ramos-Martínez 等^[16]报道 HD 合并 IE 患者院内病死率为 41%,1 年内病死率高达 56%,推测可能与尿毒症患者营养状况较差,赘生物脱落引起栓塞和转移性脓肿、心力衰竭及神经系统并发症有关^[17]。

因本研究为回顾性对照研究,并剔除既往有 IE 病史、曾接受心脏瓣膜置换手术或起搏器植入、吸毒史、糖尿病、全身长期应用糖皮质激素或免疫抑制剂的患者,缺乏完全充分的代表性。但本研究结果仍可看出 HD 合并 IE 患者症状不典型,病情危重,病死率高。临床遇到此类疑似病例,建议及时行心脏超声检查及血细菌培养以初步排除 IE 可能。积极有效的抗生素治疗加上及时有效的手术个体化处置,有助改善其不良预后。

综上所述,HD 患者合并 IE 的临床症状不典型,多由于葡萄球菌感染引起,受累心脏瓣膜主要为二尖瓣及主动脉瓣,易发心力衰竭,病死率高,应及时行心脏超声检查、积极有效的抗生素治疗或手术处理。

4 参考文献

- [1] Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time series analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9974): 1219–1228.
- [2] Ludvigsen LU, Dalgaard LS, Wiggers H, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: A 21-year observational cohort study in Denmark[J]. *Am Heart J*, 2016, 182:36–43.
- [3] Jennifer S, Daniel J, Nathan Mick, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(4):633–638.
- [4] Lewis SS, Sexton DJ. Metastatic complications of bloodstream infections in hemodialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2013, 26(1):47–53.
- [5] Hsiao CC, Weng CH, Li YJ, et al. Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13:663–668.
- [6] Durante-Mangoni E, Pafundi PC, Ravasio V, et al. Current features of infective endocarditis in persons on hemodialysis: a prevalence study with case control design from the prospective multicenter SEI cohort[J]. *Infection*, 2016, 44(4):467–474.
- [7] Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review[J]. *JAMA*, 2014, 312(13):1330–1341.
- [8] Vasudev R, Shah P, Kaur S, et al. Infective Endocarditis in Hemodialysis Patients[J]. *J Heart Valve Dis*, 2016, 25(3):369–374.
- [9] Nakagawa T, Wada H, Sakakura K, et al. Clinical features of infective endocarditis: comparison between the 1990s and 2000s[J]. *J Cardiol*, 2014, 63(2):145–148.
- [10] Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, et al. Surgery in current therapy for infective endocarditis[J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2011, 7: 255–263.
- [11] Buitron de la Vega P, Tandon P, Qureshi W, et al. Simplified risk stratification criteria for identification of patients with MRSA bacteremia at low risk of infective endocarditis: implications for avoiding routine transesophageal echocardiography in MRSA bacteremia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(2):261–268.
- [12] 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.
- [13] Duk-Hyun Kang, Yong-Jin Kim, Sung-Han Kim, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:2466–2473.
- [14] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1435–1486.
- [15] Raza S, Hussain ST, Rajeswaran J, et al. Value of surgery for infective endocarditis in dialysis patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(1):61–70.
- [16] Ramos-Martínez A, Roque F, Fariñas MC, et al. Prognostic factors of infective endocarditis in patients on hemodialysis: A case series from a National Multicenter Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241:295–301.
- [17] Kawahito K, Aizawa K, Oki S, et al. Heart valve surgery in hemodialysis-dependent patients: nutrition status impact on surgical outcome[J]. *J Artif Organs*, 2016, 19(2):134–140.

(收稿日期:2018-01-11)

(本文编辑:李媚)