

感染性心内膜炎术后院内死亡危险因素分析

余春辉 胡雁南 邵鑫 郎希龙 徐志云

【摘要】 目的:探讨感染性心内膜炎患者术后院内死亡的危险因素,优化围术期管理。 方法:连续纳入 307 例接受手术治疗的成人感染性心内膜炎患者,其中术后院内死亡 19 例。Logistic 回归分析感染性心内膜炎患者术后院内死亡的危险因素,受试者工作特征曲线检验危险因素的预测能力,约登指数计算危险因素的临界值。 结果:心功能Ⅳ级、白细胞计数、体外循环时间、术后气管插管时间是感染性心内膜炎患者术后院内死亡的独立危险因素。心功能Ⅳ级的预测准确率为 75.2%。白细胞计数的预测准确率为 75.4%,临界值为 $9.5 \times 10^9/L$,灵敏度 68.4%,特异度 73.6%。体外循环时间的预测准确率为 75.3%,临界值为 199 min,灵敏度 42.1%,特异度 95.8%。术后气管插管时间的预测准确率为 77.8%,临界值是 67 h,灵敏度 68.4%,特异度 92.7%。 结论:通过改善患者术前的心功能状态,积极抗感染治疗,缩短体外循环和气管插管时间,可以改善患者手术的早期预后。

【关键词】 感染性心内膜炎;外科治疗;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.011

In-hospital mortality risk factors analysis of postoperative infective endocarditis YU Chunhui, HU Yaman, SHAO Xin, LANG Xilong, XU Zhiyun. *Department of Cardiovascular Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China*

【Abstract】 Objective: This study aims to investigate the risk factors of in-hospital postoperative death in patients with infective endocarditis and to optimize perioperative management. **Methods:** A total of 307 adult patients with infective endocarditis who underwent surgery were enrolled, including 19 patients who died after surgery. Logistic regression analysis is used for risk factors of postoperative death in patients with infective endocarditis, the receiver operating characteristic curve is used to test the predictive ability of risk factors, and the Yoden index is used to calculate the critical value of risk factors. **Results:** Cardiac function grade Ⅳ, white blood cell count, extracorporeal circulation time, and postoperative tracheal intubation time were independent risk factors for postoperative in-hospital death in patients with infective endocarditis. The prediction accuracy of grade Ⅳ of cardiac function was 75.2%. The prediction accuracy of white blood cell count was 75.4%, of which the critical value was $9.5 \times 10^9/L$, with a sensitivity of 68.4% and specificity of 73.6%. The prediction accuracy of extracorporeal circulation time was 75.3%, of which the critical value was 199 min, with a sensitivity of 42.1% and specificity of 95.8%. The predictive accuracy of postoperative tracheal intubation time was 77.8%, of which the critical value was 67 h, with a sensitivity of 68.4% and specificity of 92.7%. **Conclusions:** The early prognosis of the patients can be improved by improving preoperative cardiac function, active antibiotic therapy, shortening extracorporeal circulation and tracheal intubation time.

【Key words】 Infective endocarditis; Surgical treatment; Risk factors

基金项目:国家自然科学基金(81570351)

作者单位:200082 上海,海军军医大学附属长海医院心血管外科

通信作者:郎希龙,Email:langxl666@sohu.com

感染性心内膜炎是微生物引起的心内膜感染,最常累及心脏瓣膜。随着手术和体外循环技术的进步,越来越多的患者接受手术治疗。国外感染性心内膜炎手术死亡率在 8%~16%,如何降低手术死亡率成为研究的热点。本研究选取感染性心内膜炎手术患者,研究患者术后在院死亡的危险因素,以期优化围术期管理,改善手术预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入长海医院心血管外科 1991 年 1 月至 2014 年 12 月 307 例因感染性心内膜炎行手术治疗的成人患者,终点事件为术后院内死亡。感染性心内膜炎的诊断依据 2015 年欧洲心脏病学会(ESC)心内膜炎指南的改良 Duke 诊断标准。

手术方式为瓣膜置换术或成形术,同期手术包括心肌脓肿或瓣周脓肿清除术 19 例,室间隔缺损修补术 17 例,动脉导管闭合术 8 例,主动脉根部重建术 8 例,佛氏窦瘤破裂修补术 7 例,冠状动脉旁路移植术 7 例,主动脉根部拓宽术 3 例,左室流出道疏通术 1 例、左房右室流出道疏通术 1 例、左房壁部分切除术 1 例、法洛四联症根治术 1 例。

术后院内死亡 19 例,死亡率 6.2%,死亡原因如下:低心排出量综合征 10 例、感染性休克 5 例、肾功能衰竭 10 例、呼吸功能衰竭 4 例、肝功能衰竭 3 例、脑疝 2 例、消化道并发症 2 例。

1.2 纳入的临床变量

根据文献和临床资料选取下列变量作为可能的术后院内死亡危险因素:年龄、病程(急性、亚急性、慢性)、人工瓣膜心内膜炎、卒中、糖尿病、高血压、术前纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅳ级、术前心源性/感染性休克、术前机械辅助通气、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV)、赘生物侵犯瓣膜的位置和个数、微生物学检查结果、白细胞计数、血小板计数、肌酐清除率、总胆红素、白蛋白、体外循环时间、术后气管插管时间。记录术前最近一次的超声心动图和实验室检查结果,术前血培养结果和术中切取标本的微生物学检查结果。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。对连续变量进行正态检验,符合正态分布的连续变量采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。非正态分布的连续变量采用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。

计数资料采用绝对计数和百分比表示,组间比较采用 Pearson 卡方检验或 Fisher's 确切检验。将单因素分析有统计学意义的变量纳入 logistic 回归模型进行多因素分析。利用受试者特征工具曲线(ROC 曲线)排除预测能力低的危险因素,根据约登指数,得出明显增加死亡风险的危险因素的临界值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

将 307 例患者分为死亡组($n=19$)和治愈组($n=288$)。两组间人工瓣膜心内膜炎比例、术前心功能Ⅳ级比例、术前心源性或感染性休克比例、术前机械辅助通气比例、左室射血分数、白细胞计数、血小板计数、肌酐清除率、体外循环时间和术后气管插管时间的差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 Logistic 回归分析感染性心内膜炎患者术后死亡的危险因素

将单因素分析有统计学意义的变量纳入 logistic 回归模型,由表 2 可见,术前心源性/感染性休克、术前机械辅助通气、心功能Ⅳ级、白细胞计数、血小板计数、肌酐清除率、体外循环时间、术后气管插管时间是感染性心内膜炎患者术后死亡的危险因素。

2.3 危险因素的预测能力检验和临界值确定

ROC 曲线下面积 > 0.7 的变量预测能力较高,通过 ROC 曲线得到约登指数,约登指数的最大值可认为是感染性心内膜炎患者术后死亡风险增加的临界值。其中心功能Ⅳ级的预测准确率为 75.2%。白细胞计数的预测准确率为 75.4%,临界值为 $9.5 \times 10^9/L$,灵敏度 68.4%,特异度 73.6%。体外循环时间的预测准确率为 75.3%,临界值为 199 min,灵敏度 42.1%,特异度 95.8%。术后气管插管时间的预测准确率为 77.8%,临界值为 67 h,灵敏度 68.4%,特异度 92.7%。见表 3。

3 讨论

本研究患者的术后院内死亡率为 6.2%,低于国外的相关报道,可能与本研究患者年龄较轻、人工瓣膜心内膜炎较少、术前进行了充分的抗感染治疗等有关。

文献中感染性心内膜炎术后院内死亡的危险因素如下^[1-6]:(1)一般情况,包括女性、高龄、体质量指数(BMI) $> 27 \text{ kg/m}^2$ 、糖尿病、高血压、慢性肺病、术前透析或血清肌酐 $> 2 \text{ mg/mL}$ 、肌酐清除率 $<$

50 mL/min、心功能Ⅳ级、心律失常、既往心脏手术史、人工瓣膜心内膜炎、活动性感染性心内膜炎、术前最近一次血培养阳性、感染累及瓣周等；(2)术前特殊状态,包括主动脉内球囊反搏、机械辅助通气、心源性/感染性休克、肺动脉收缩压>55 mmHg；(3)致病微生物,包括金黄色葡萄球菌、真菌。

表 1 治愈组和死亡组临床资料比较

项目	治愈组(<i>n</i> = 288)	死亡组(<i>n</i> = 19)	<i>P</i> 值
年龄/岁	42.42 ± 13.56	41.84 ± 13.85	0.858
人工瓣膜心内膜炎/例(%)	11(3.8)	4(21.1)	0.005
心功能Ⅳ级/例(%)	52(18.1)	13(68.4)	<0.001
感染性心内膜炎病程/例(%)			
急性(<1.5个月)	95(33.0)	7(36.8)	0.730
亚急性(1.5~3个月)	96(33.3)	4(21.1)	0.393
慢性(>3个月)	97(33.7)	8(42.1)	0.453
并发症和合并症/例(%)			
卒中	30(10.4)	4(21.1)	0.292
高血压	21(7.3)	0	0.249
糖尿病	10(3.5)	1(5.3)	1.000
术前心源性/感染性休克	10(3.5)	7(36.8)	<0.001
术前机械辅助通气	4(1.4)	3(15.8)	0.001
超声心动图			
LVEF/%	61.65 ± 8.45	56.11 ± 8.19	0.010
LVEDV/mL	174.88 ± 62.47	183.68 ± 82.52	0.436
赘生物累及二尖瓣/例(%)	141(49.0)	8(42.1)	0.563
赘生物累及主动脉瓣/例(%)	195(67.7)	16(84.2)	0.212
赘生物累及多个瓣膜/例(%)	61(21.2)	7(36.8)	0.111
赘生物累及右心瓣膜/例(%)	15(5.2)	2(10.5)	0.643
瓣周并发症/例(%)	16(5.6)	3(15.8)	0.193
微生物培养/例(%)			
培养阴性	131(45.5)	11(57.9)	0.293
培养阳性	122(42.4)	6(31.6)	0.356
金黄色葡萄球菌	15(5.2)	2(10.5)	0.643
草绿色链球菌	24(8.3)	1(5.3)	0.967
肠球菌属	10(3.5)	1(5.3)	1.000
葡萄球菌属(含金黄色葡萄球菌)	34(11.8)	3(15.8)	0.879
口腔链球菌	63(21.9)	2(10.5)	0.377
革兰氏阴性菌	12(4.2)	0	0.458
真菌	3(1.0)	0	0.825
实验室检查			
白细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	8(6~10)	11(7~15)	<0.001
血小板计数/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	181(139~240)	129(96~161)	<0.001
肌酐清除率/min · mL ⁻¹	95(76~114)	60(54~79)	<0.001
总胆红素/ $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$	11(8~15)	14(9~26)	0.106
白蛋白/g · L ⁻¹	35.79 ± 5.02	33.58 ± 7.58	0.074
体外循环时间/min	106(84~138)	120(26~240)	<0.001
术后气管插管时间/h	20(15~21)	148(110~216)	<0.001

表 2 Logistic 回归分析感染性心内膜炎患者术后死亡的危险因素

	OR 值	95%CI	P 值
人工瓣膜心内膜炎	0. 229	0. 052~1. 013	0. 052
术前心源性/感染性休克	0. 213	0. 057~0. 797	0. 022
术前机械辅助通气	0. 049	0. 008~0. 294	0. 001
心功能Ⅳ级	0. 182	0. 057~0. 588	0. 004
LVEF	0. 930	0. 857~1. 010	0. 083
白细胞计数	1. 231	1. 071~1. 414	0. 003
血小板计数	0. 989	0. 982~0. 997	0. 005
肌酐清除率	0. 968	0. 945~0. 991	0. 007
体外循环时间	1. 015	1. 005~1. 026	0. 004
术后气管插管时间	1. 008	1. 004~1. 013	0. 001

表 3 感染性心内膜炎患者术后死亡危险因素的 ROC 曲线下面积及临界值

	ROC 曲线下面积	临界值	95%CI	P 值
术后心源性/感染性休克	0. 667	—	0. 518~0. 816	0. 015
术前机械辅助通气	0. 572	—	0. 426~0. 718	0. 293
心功能Ⅳ级	0. 752	—	0. 627~0. 877	<0. 001
白细胞计数	0. 754	$9. 5 \times 10^9 / L$	0. 643~0. 865	<0. 001
血小板计数	0. 290	—	0. 161~0. 419	0. 002
肌酐清除率	0. 224	—	0. 104~0. 344	<0. 001
体外循环时间	0. 753	199 min	0. 640~0. 866	<0. 001
术后气管插管时间	0. 778	67 h	0. 620~0. 935	<0. 001

2016 年美国胸外科协会共识指南指出了术前抗感染治疗的重要性,因为在病原活动性较高时进行手术,手术本身会促使菌血症加重^[7]。Fayad 等^[8]进行了一项回顾性研究,纳入 173 例接受手术治疗的心内膜炎患者,其中自体瓣膜心内膜炎 150 例,手术死亡率 15%,logistic 回归分析证明术前规范的抗感染治疗有助于降低手术死亡率(9.8%对 27.5%)。Ostrowski 等^[9]认为相对于风湿性心脏病,感染性心内膜炎患者心肌的氧化应激明显增加,这可能与感染的活动性有关,提示或许可从氧化应激的程度掌握感染控制的情况。在本研究中,术前白细胞计数 $>9.5 \times 10^9 / L$ 的患者共 89 例,术后死亡 13 例,logistic 回归分析提示术前白细胞计数 $>9.5 \times 10^9 / L$ 是患者术后死亡的独立危险因素。

本研究的患者中,术前心功能Ⅳ级者共 65 例,术后死亡 13 例。心力衰竭(心衰)是心脏瓣膜病早期手术的主要原因,也是预后不良的原因^[10]。Dunne 等^[11]纳入了 85 例心内膜炎手术患者,证明术前心衰需正性肌力药物支持是术后死亡的危险因素。ESC 2015 版心内膜炎指南建议,对于非难治性心衰患者应在 72 h 内手术,对于发生心源性休克的患者应进行急诊手术^[12]。

体外循环过程会引起感染性心内膜炎全身炎性反应。早期炎性反应以血液与非内皮细胞表面

接触为特点,延迟期炎性反应以缺血再灌注和内毒素血症为特点。体外循环时间延长可引起脏器功能不全,包括肝肾功能不全、肺功能不全、神经功能障碍等。皮质类固醇是目前主要治疗药物,能显著减少促炎介质,增加抗炎介质,从而减轻炎性反应。其他治疗方式包括抑肽酶、抗氧化剂治疗以及改进体外循环技术^[13-17]。Salis 等^[18]认为体外循环时间延长是心脏术后死亡的独立危险因素。研究表明,如果心内膜炎手术的体外循环时间 >166 min,术后严重并发症的发生率将明显增加^[19]。本研究患者体外循环时间 >199 min 时,术后死亡率达到 40%。

心脏术后机械辅助通气时间延长与下列因素有关:年龄 >65 岁,1 s 最大呼气量 $<70\%$ 预测值,吸烟,近期心肌梗死(<90 d),既往心脏手术史,血肌酐 $>125 \mu\text{mol}/L$,LVEF $<30\%$,体外循环时间延长^[20-22]。本研究患者术后气管插管超过 67 h 时,死亡率达到 38.2%。

对于人工瓣膜感染性心内膜炎,本研究中患者术后死亡率达到 26.7%。人工瓣膜心内膜炎是感染性心内膜炎中最严重的类型,最常发生在主动脉瓣,早期诊断并且及时手术可降低死亡率。术后院内死亡主要与延迟诊断、术前肾功能衰竭、术前心衰、术前机械辅助通气、葡萄球菌感染等有关^[23-26]。

总之,白细胞计数、术前心功能Ⅳ级、体外循环时间、术后气管插管时间是感染性心内膜炎患者术

后院内死亡的独立危险因素。尽管目前强调早期手术,但仍不能忽略术前积极控制感染和改善心功能的重要性。

参 考 文 献

- [1] Gatti G, Benussi B, Gripshi F, et al. A risk factor analysis for in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis and a proposal of a new predictive scoring system [J]. *Infection*, 2017, 45(4):413-423.
- [2] David TE, Gavira G, Feindel CM, et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(1):144-149.
- [3] De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery [J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012:307571.
- [4] Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(1):98-106.
- [5] Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis[J]. *Heart*, 2017, 103(18):1435-1442.
- [6] Machado MN, Nakazone MA, Murad-Júnior JA, et al. Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2013, 28(1):29-35.
- [7] AATS Surgical Treatment of Infective Endocarditis Consensus Guidelines Writing Committee Chairs, Pettersson GB, Coselli JS, et al. 2016 the American association for thoracic surgery (AATS) consensus guidelines; surgical treatment of infective endocarditis: executive summary[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6):1241-1258.
- [8] Fayad G, Vincentelli A, Leroy G, et al. Impact of antimicrobial therapy on prognosis of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(1):254-258.
- [9] Ostrowski S, Kasielski M, Kordiak J, et al. Myocardial oxidative stress in patients with active infective endocarditis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1):270-276.
- [10] Oliver L, Lepeule R, Moussafeur A, et al. Early surgery in infective endocarditis: why should we wait? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12):651-654.
- [11] Dunne B, Marr T, Kim D, et al. Infective endocarditis[J]. *Lancet*, 2014, 23(7):628-635.
- [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 (EANM) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(44):3075-3128.
- [13] Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(2):232-244.
- [14] Wan S, Leclerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass; mechanisms involved and possible therapeutic strategies[J]. *Chest*, 1997, 112(3):676-692.
- [15] Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2):151-161.
- [16] Yamauchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, et al. Risk index for postoperative acute kidney injury after valvular surgery using cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(3):868-875.
- [17] Augoustides JG. The inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass; should steroid prophylaxis be routine? [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(5):952-958.
- [18] Salis S, Mazzanti VV, Salvi L, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 22(6):814-822.
- [19] Salsano A, Giacobbe DR, Sportelli E, et al. Aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time: prognostic implications in patients operated on for infective endocarditis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 27(3):328-335.
- [20] Reddy SL, Grayson AD, Griffiths EM, et al. Logistic risk model for prolonged ventilation after adult cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(2):528-536.
- [21] Sharma V, Rao V, Manlhiot C, et al. A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(1):108-115.
- [22] Devarajan J, Vydyanathan A, Xu M, et al. Early tracheostomy is associated with improved outcomes in patients who require prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(6):1008-1016. e4.
- [23] Grubitzsch H, Schaefer A, Melzer C, et al. Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(5):2052-2059.
- [24] Tugtekin S, Matschke K, Daubner D, et al. Prosthetic valve endocarditis; importance of surgical treatment [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(2):94-98.
- [25] Grubitzsch H, Tarar W, Claus B, et al. Risks and challenges of surgery for aortic prosthetic valve endocarditis[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(3):333-343.
- [26] Perrotta S, Jeppsson A, Fröjd V, et al. Surgical treatment of aortic prosthetic valve endocarditis: a 20-year single-center experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(4):1426-1432.

(收稿:2018-03-15 修回:2018-07-26)

(本文编辑:胡晓静)