

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20211465

· 论 著 ·

主动脉瓣感染性心内膜炎瓣膜置换术后远期效果

贾一琼, 朱光发

(首都医科大学附属北京安贞医院感染科, 北京 100029)

[摘要] **目的** 探讨自体主动脉瓣单独受累感染性心内膜炎(IE)对外科主动脉瓣置换术(SAVR)远期预后的影响。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月—2017 年 12 月在首都医科大学附属北京安贞医院行 SAVR 的自体主动脉瓣单独受累 IE 患者的病历资料,同时采用倾向性评分匹配(PSM)非 IE 对照组患者,对所有入组患者进行长期随访,观察术后生存率及并发症累积发生风险,中位随访时间为 69 个月。**结果** 共纳入 2 821 例患者,其中 IE SAVR 患者 143 例(IE 组),非 IE 的 SAVR 患者 2 678 例(对照组)。IE 组患者长期生存率低于非 IE 配对对照组,差异有统计学意义($P = 0.044$)。IE 患者 SAVR 手术后更容易发生缺血性卒中事件,差异有统计学意义($P = 0.035$),且缺血性卒中事件为影响患者生存的独立危险因素($P = 0.014$),发生缺血性卒中患者的死亡风险更高($HR = 2.811; 95\% CI: 1.233 \sim 6.408$)。IE 组患者大出血累积发生率和主动脉瓣再手术率与非 IE 配对对照组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),且均不是影响患者生存的独立危险因素(均 $P > 0.05$)。**结论** 与非 IE 对照组患者相比,自体主动脉瓣单独受累 IE 患者行 SAVR 后发生死亡、缺血性卒中的风险更高。应加强对 IE 患者行 SAVR 后的密切随访,重点预防脑卒中等并发症。

[关键词] 感染性心内膜炎; 外科主动脉瓣置换术; 队列研究; 随访

[中图分类号] R542.4⁺1

Long-term effect of aortic valve infective endocarditis after surgical aortic valve replacement

JIA Yi-qiong, ZHU Guang-fa (Department of Infectious Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of native-valve infective endocarditis (IE) on long-term effect of surgical aortic valve replacement (SAVR). **Methods** Medical records of patients with native-valve IE who underwent SAVR in Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from January 2013 to December 2017 were analyzed retrospectively, propensity score matching (PSM) was adopted to select patients as control group (non-IE), all patients were followed up for a long period to observe the post-operative survival rate and cumulative risk of complications, the median follow-up time was 69 months. **Results** A total of 2 821 patients were included in study, including 143 SAVR patients with IE (IE group) and 2 678 SAVR patients without IE (control group). The long-term survival rate of patients in IE group was lower than that of control group, difference was significant ($P = 0.044$). Patients with IE were more likely to have ischemic stroke after SAVR, difference was significant ($P = 0.035$), ischemic stroke was an independent risk factor affecting the survival of patients ($P = 0.014$), patients with ischemic stroke had a higher risk of death ($HR = 2.811; 95\% CI: 1.233 - 6.408$). There was no significant difference in the cumulative incidence of massive hemorrhage and aortic valve re-operation rate between patients in IE group and control group (both $P > 0.05$), and they were not independent risk factors affecting the survival of patients (all $P > 0.05$). **Conclusion** Compared with patients in control group, patients with native-valve IE have a higher risk of death and ischemic stroke after SAVR. The close follow-up of IE patients after SAVR should be

[收稿日期] 2021-05-21

[作者简介] 贾一琼(1986-),女(汉族),山西省长治市人,主治医师,主要从事心血管感染性疾病研究。

[通信作者] 朱光发 E-mail:gfzhu6388@sina.com

strengthened, focusing on the prevention of complications of stroke.

[Key words] infective endocarditis; surgical aortic valve replacement; cohort study; follow-up

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是由不同微生物感染引起的影响某一心脏瓣膜或多个心脏瓣膜功能的疾病,临床主要表现为发热、心脏杂音、多脏器栓塞脓肿及皮肤黏膜损伤,可出现心力衰竭、脑卒中、肾功能衰竭、多器官栓塞、动脉瘤、菌血症性休克等多种并发症。根据病原体选择合适的抗菌药物是治疗 IE 的主要方式,待病情平稳或急性加重时可联合心脏瓣膜修复或置换等手术治疗,目前有近一半的 IE 患者接受手术治疗,表明外科手术是 IE 患者选择的主要治疗途径之一^[1-4]。IE 是一种罕见的致命性疾病,年发病率约为 1.5/10 万~11.6/10 万,尽管在诊断和治疗上不断改善,但仍预后差、病死率高^[5-7]。与无 IE 的传统瓣膜置换手术相比,IE 患者手术的难度更大,手术后病死率增加,中期预后也受影响^[8-9]。目前,对于外科瓣膜置换手术(surgical aortic valve replacement, SAVR)治疗自体瓣膜 IE 远期疗效的相关研究较少,尤其是自体主动脉瓣 IE。因此,本研究通过回顾性研究及随

访,旨在探讨自体主动脉瓣膜单独受累的 IE 患者行 SAVR 的远期效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 1 月—2017 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京安贞医院的 IE 患者及同期于该院行主动脉瓣(机械瓣或生物瓣)置换术的瓣膜病(非 IE)患者的病历资料。纳入标准:符合改良 Duke 标准的自体主动脉瓣单独受累的 IE 患者及非 IE 的心脏主动脉瓣膜病变患者,并首次于该院进行了 SAVR。排除标准:(1)既往曾行心脏手术的患者;(2)同时行二尖瓣置换、三尖瓣置换、肺动脉瓣置换、大血管人工血管置换手术的患者;(3)人工机械瓣或生物瓣膜受累的 IE 患者;(4)合并其他瓣膜受累的 IE 患者,如二尖瓣受累、肺动脉瓣受累、三尖瓣受累。病例入组流程图见图 1。

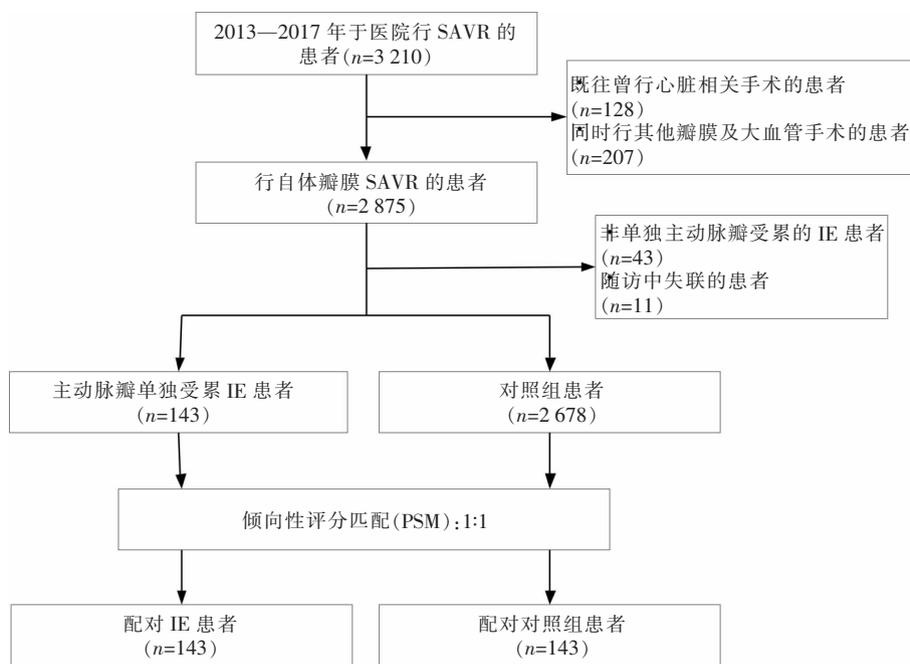


图 1 研究对象入组流程图

Figure 1 Grouping flow chart of studied subjects

1.2 研究方法 收集所有入组患者的临床资料,包括性别、年龄、既往史、临床特征、手术方式、术

后并发症等。所有患者均行经胸超声心动图,部分 IE 患者行经食管超声心动图检查。采用 PSM

方法对 IE 患者和配对对照组研究对象进行长期手术后随访,随访时间到 2021 年 2 月截止,中位随访时间为 69 个月,最长随访时间为 97 个月。研究的主要结果是了解 SAVR 后患者的生存情况,次要结果是分析术后发生缺血性脑卒中、大出血和主动脉瓣膜再次手术的情况。次要结果分析不包括围手术期事件的发生。大出血定义为出现脑出血、黑便或血便。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 PSM ± 0.1 进行 1:1 卡尺匹配。手术后并发症累积发生和生存分析采用 Kaplan-Meier 法、Log-Rank 检验和 Cox 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 在研究期间,共有 2 875 例患者首次于该院行 SAVR,排除非主动脉瓣膜单独受累的 IE 患者($n = 43$)及在随访过程中失联的患者($n = 11$),共有 2 821 例患者入组,其中 IE SAVR 患者 143 例(IE 组),非 IE SAVR 患者 2 678 例(对照组)。与对照组相比,IE 组患者年龄较小,男性较多,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。既往史中,IE 组患者患高血压、冠心病的比例低于对照组,而患脑血管病的比例高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组相比,IE 组患者行机械瓣膜置换术的频率更高,差异有统计学意义($P = 0.037$)。经 PSM 匹配(1:1)确定了 143 对主动脉瓣膜单独受累 IE SAVR 患者和非 IE SAVR 对照患者,这些患者具有平衡的基线特征。见表 1。

表 1 PSM 匹配前后 IE 组与对照组患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients in IE group and control group before and after PSM matching

变量	匹配前				匹配后			
	IE 组($n = 143$)	对照组($n = 2 678$)	χ^2/t	<i>P</i>	IE 组($n = 143$)	对照组($n = 143$)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	45.7 \pm 11.7	55.7 \pm 12.2	9.223	<0.001	45.7 \pm 11.7	47.5 \pm 13.6	1.166	0.245
男性[例(%)]	115(80.4)	1 814(67.7)	10.208	0.001	115(80.4)	110(76.9)	0.521	0.470
既往史[例(%)]								
高血压	28(19.6)	770(28.8)	5.595	0.018	28(19.6)	29(20.3)	0.022	0.882
糖尿病	16(11.2)	217(8.1)	1.718	0.190	16(11.2)	15(10.5)	0.036	0.849
冠心病	6(4.2)	438(16.3)	15.103	<0.001	6(4.2)	7(4.9)	0.081	0.777
脑血管病	12(8.4)	50(1.9)	26.931	<0.001	12(8.4)	13(9.1)	0.044	0.834
机械瓣[例(%)]	129(90.2)	2 242(83.7)	4.370	0.037	129(90.2)	131(91.6)	0.372	0.542

2.2 手术后长期生存率 配对队列在随访期间,共有 39 例死亡(IE 组 25 例,对照组 14 例)。IE 组患者中 1 例于手术后 48 h 内因脑疝死亡,1 例于手术 3 个月后因心力衰竭加重死亡。IE 组手术后 30 d 及 6、12、36、60、84 个月的生存率分别为 99.3%(142 例)、98.6%(141 例)、97.2%(139 例)、93.7%(134 例)、88.1%(126 例)、83.9%(120 例),对照组为 100.0%(143 例)、100.0%(143 例)、99.3%(142 例)、96.5%(138 例)、90.9%(130 例)、90.2%(129 例)。IE 组患者手术后长期生存率低于配对对照组,差异有统计学意义($P = 0.044$)。见图 2。

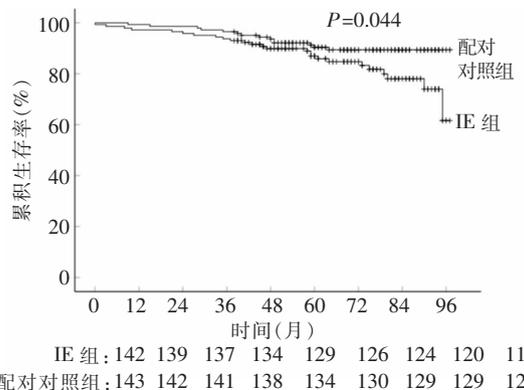


图 2 IE 组与对照组患者 SAVR 手术后长期生存率 Kaplan-Meier 分析

Figure 2 Kaplan-Meier analysis on long-term survival rate after SAVR in patients in IE group and control group

2.3 缺血性脑卒中累积风险 随访期间,共有 23 例患者出现缺血性脑卒中,其中 IE 组 16 例,对照组 7 例。两组患者最长随访 97 个月,IE 组缺血性脑卒中累积发生率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.035$)。IE 组中有 2 例患者因缺血性脑卒中引起死亡。缺血性脑卒中为影响患者生存的独立危险因素($P = 0.014$),发生缺血性脑卒中患者的死亡风险更高($HR = 2.811; 95\% CI: 1.233 \sim 6.408$)。见图 3。

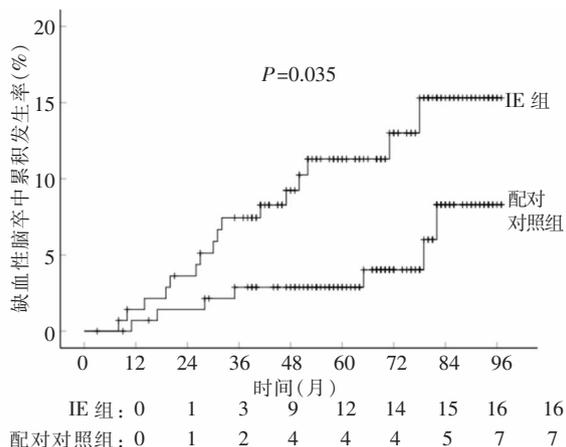


图 3 IE 组与对照组患者 SAVR 术后缺血性脑卒中累积发生率 Kaplan-Meier 分析

Figure 3 Kaplan-Meier analysis on cumulative incidence of ischemic stroke after SAVR in patients in IE group and control group

2.4 大出血累积风险 共 34 例患者(IE 患者 19 例)在随访期间发生大出血事件。其中 IE 组患者中,有 11 例患者出现消化道出血,8 例患者出现脑出血;对照组患者中,有 9 例出现消化道出血,6 例出现脑出血。随访期间,IE 组的大出血累积发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P = 0.315$)。大出血不是影响患者生存的独立危险因素($P = 0.644$),两组患者的死亡风险差异无统计学意义($HR = 1.249; 95\% CI: 0.487 \sim 3.201$)。见图 4。

2.5 主动脉瓣再手术累积风险 在随访中,共 11 例患者(IE 组 5 例)进行了 SAVR 术后的主动脉瓣再手术。IE 组患者中,1 例因术后主动脉瓣狭窄再次手术,其余 4 例因重度瓣周漏再次手术,其中 1 例在首次手术后 4 个月不仅出现重度瓣周漏,同时机械瓣再次有赘生物形成。6 例对照组患者均因重度瓣周漏再次行手术。随访期间 IE 组与对照组患者再次行主动脉瓣手术的累积发生率比较,差异无统计学意义($P = 0.850$)。主动脉瓣再手术不是影响

患者生存的独立危险因素($P = 0.458$),两组患者死亡风险比较差异无统计学意义($HR = 0.583; 95\% CI: 0.140 \sim 2.430$)。见图 5。

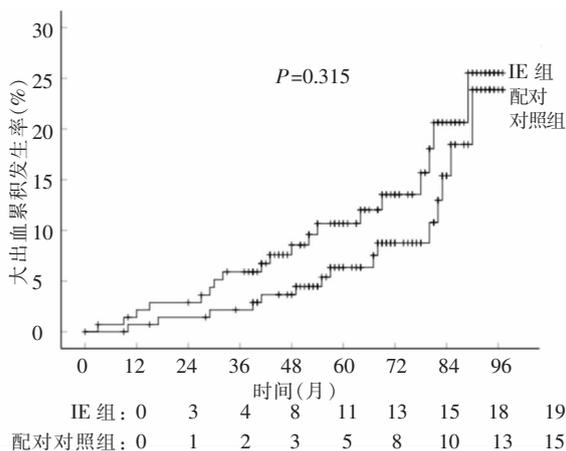


图 4 IE 组与对照组患者 SAVR 术后大出血累积发生率 Kaplan-Meier 分析

Figure 4 Kaplan-Meier analysis on cumulative incidence of massive hemorrhage after SAVR in patients in IE group and control group

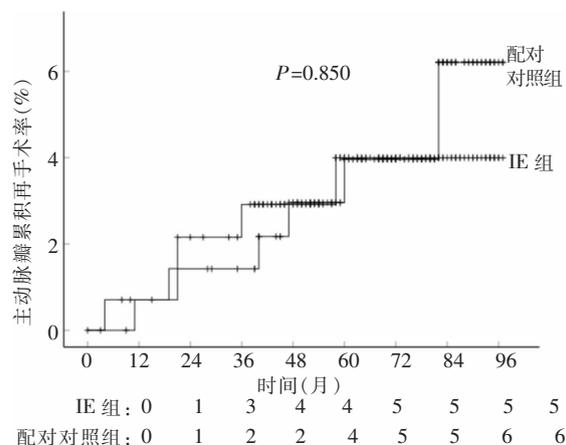


图 5 IE 组与对照组患者 SAVR 术后主动脉瓣累积再手术率 Kaplan-Meier 分析

Figure 5 Kaplan-Meier analysis on cumulative re-operation rate of aortic valve after SAVR in patients in IE group and control group

3 讨论

近年来,IE 患者的发病数量持续增多^[3,10],除进行积极的抗感染及对症支持等药物治疗外,绝大多数 IE 患者需要心脏手术干预以完全清除所有感染病灶。即使是经验丰富的外科医生,患者手术后病死率及复发率仍较高^[11]。Østergaard 等^[12]对

5 576 例 IE 患者进行回顾性分析,发现在 10 年随访期间,仅接受药物治疗的 IE 患者病死率为 63.1%,同时接受药物和外科心脏手术治疗的 IE 患者病死率为 41.6%。此外,Pang 等^[13]发现接受手术治疗的 IE 患者 10 年生存率为 75%。然而上述两项研究中,进行 SAVR 的 IE 患者占手术治疗患者总数的 30%~50%^[12-13]。Chauvette 等^[9]对 IE 患者 SAVR 术后的中期预后进行研究,发现患者手术后 5 年生存率为 80%,10 年生存率为 71%。此外,Luehr 等^[10]最近研究发现,IE 患者(包括自体瓣膜、人工瓣膜)SAVR 术后 1、3、5、10 年总生存率分别为 80.6%、77.8%、71.6%、66.1%,且人工瓣膜 IE 患者手术后的生存率明显低于自体瓣膜 IE 患者。本研究中发现,与对照组患者相比,IE 患者即使最初治疗成功,其术后长期生存率仍偏低,该结果与上述研究的结果基本一致。

缺血性脑卒中是心脏手术后常见的并发症之一,其在 IE 患者心脏手术后的发生率为 4%~16%^[9,14]。一项回顾性研究^[15]发现,单独二尖瓣受累的 IE 患者行二尖瓣置换术后缺血性脑卒中累积发生率与对照组相比无明显变化。而 Kytö 等^[16]发现,行生物瓣置换术的 IE 患者术后 5 年病死率及缺血性脑卒中发生率高于行 SAVR 的 IE 患者。本研究发现 IE 患者手术后缺血性脑卒中累积发生率高于非 IE 配对对照组,IE 患者的大部分缺血性脑卒中事件发生在术后随访过程的早中期,同时发现缺血性脑卒中患者的死亡风险更高,考虑手术操作、术后凝血机制异常、心脏基础疾病(风湿性心脏病、心房颤动)及其他心脏瓣膜可能合并微小赘生物等因素均可能引起手术后发生缺血性脑卒中,需扩充样本量,延长随访时间进一步验证。

手术后抗凝治疗是 IE 患者发生出血性事件的主要危险因素,同时合并颅内感染性动脉瘤亦是 IE 患者发生脑出血的原因。Anttila 等^[15]发现在长期随访中,二尖瓣受累 IE 患者行二尖瓣置换术后大出血累积发生率高于对照组。而在对性别^[17]、置换瓣膜类型^[16]的主动脉瓣受累 IE 患者进行回顾性研究时,发现随访过程中两组患者之间的大出血事件发生率无统计学差异,与本研究结果一致,大出血不是引起 IE 患者死亡的独立危险因素。

IE 患者行 SAVR 治疗后可能因瓣周漏、瓣膜重度狭窄或反流、置换的瓣膜上再形成赘生物而需要再次手术治疗。一项研究^[18]对 1 844 例 IE 患者行 SAVR 术后长期随访(最长 12 年),显示复发感

染率为 9.4%~10%,行 SAVR 术后的再手术率高达 20.6%。也有研究^[16]表明主动脉瓣 IE 患者在行 SAVR 后的 1、5 年时主动脉瓣再手术率分别为 3.7%、6.1%。在本研究中,IE 患者在首次 SAVR 后需要再进行主动脉瓣手术的情况并不多,不排除与国内 IE 患者存在静脉吸毒的情况少见有关。

目前,对于自体瓣膜 IE 行 SAVR 治疗后远期疗效的相关研究很少,且均为国外研究。本研究通过回顾性研究,首次发现国内自体主动脉瓣单独受累 IE 患者行 SAVR 后发生死亡、缺血性卒中的风险更高,证实 IE 患者行 SAVR 后存在发生并发症的高风险。但该研究还存在局限性和不足:样本量小,研究人群单一,仅包括主动脉瓣单独受累 IE 患者,而不包括其他瓣膜 IE 和植入心脏装置 IE 患者,且患者病情较平稳,选择择期手术的居多,会对结果产生一定的偏倚;本研究为回顾性研究,少部分病历资料中存在数据不全及病历描述模糊的现象,基础病史可能存在误差;尽管本研究中使用倾向性评分匹配来控制混杂变量,但仍不排除存在其他混杂因素可能会影响结果;另外本研究为单中心的观察性研究,患者虽来自全国各地,但多数来自北方地区,尚不能代表全国现状。

综上所述,IE 患者在行 SAVR 后的长期随访中,发生缺血性脑卒中和死亡的风险增高。应加强对 IE 患者行 SAVR 手术后的密切随访,重点预防脑卒中等并发症。

[参 考 文 献]

- [1] Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: distinction between predictors of early and late survival[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2019, 37(7): 435 - 440.
- [2] Yanagawa B, Elbatarny M, Verma S, et al. Surgical management of tricuspid valve infective endocarditis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(3): 708 - 714.
- [3] Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 567 - 576.
- [4] 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. e29.
- [5] Ahtela E, Oksi J, Porela P, et al. Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-

- based registry study in Finland[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e026811.
- [6] Ahtela E, Oksi J, Sipilä J, et al. Occurrence of fatal infective endocarditis; a population-based study in Finland[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 987.
- [7] Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3): 325 - 344.
- [8] Volk L, Verghis N, Chiricolo A, et al. Early and intermediate outcomes for surgical management of infective endocarditis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 211.
- [9] Chauvette V, Comtois MO, Stevens LM, et al. Mid-term outcomes in nonelderly adults undergoing surgery for isolated aortic valve infective endocarditis: results from two Canadian centers[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(11): 1475 - 1482.
- [10] Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, et al. Incidence and surgical outcomes of patients with native and prosthetic aortic valve endocarditis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(1): 93 - 101.
- [11] David TE, Gavra G, Feindel CM, et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(1): 144 - 149.
- [12] Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(5): 860 - 866.
- [13] Pang PYK, Sin YK, Lim CH, et al. Surgical management of infective endocarditis: an analysis of early and late outcomes[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(5): 826 - 832.
- [14] Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: a multicenter analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(2): 609 - 619. e10.
- [15] Anttila V, Malmberg M, Gunn J, et al. Infective endocarditis and outcomes of mitral valve replacement[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(9): e13577.
- [16] Kytö V, Ahtela E, Sipilä J, et al. Mechanical versus biological valve prosthesis for surgical aortic valve replacement in patients with infective endocarditis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(3): 386 - 392.
- [17] Myllykangas ME, Aittokallio J, Gunn J, et al. Sex differences in long-term outcomes after surgical aortic valve replacement: a nationwide propensity-matched study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(4): 932 - 939.
- [18] Toyoda N, Itagaki S, Tannous H, et al. Bioprosthetic versus mechanical valve replacement for infective endocarditis: focus on recurrence rates[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(1): 99 - 106.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:贾一琼,朱光发. 主动脉瓣感染性心内膜炎瓣膜置换术后远期效果[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(11): 1022 - 1027. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20211465.

Cite this article as: JIA Yi-qiong, ZHU Guang-fa. Long-term effect of aortic valve infective endocarditis after surgical aortic valve replacement[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(11): 1022 - 1027. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211465.