

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256615

· 综述 ·

HACEK 组细菌感染性心内膜炎的研究进展

吴琳萍¹, 王琳², 陈莉媛¹, 宋黎桥¹, 马学霞¹, 王苑名¹, 苏少晨³

(1. 兰州大学口腔医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院口腔科, 甘肃 兰州 730030; 3. 兰州大学第一医院口腔科, 甘肃 兰州 730013)

[摘要] HACEK 组微生物(包括副流感嗜血杆菌、伴放线聚集杆菌、心杆菌属、侵蚀艾肯菌和金格杆菌)属于革兰阴性杆菌, 是正常口咽菌群的组成成员, 可在宿主免疫屏障受损时引起侵袭机会性感染, 其中感染性心内膜炎是最严重的疾病之一。其特点是病程隐匿, 存在较长时间的诊断延迟, 药物治疗依赖于第三代头孢菌素。近年来, 16S rRNA 基因测序技术的出现与发展有望实现对该疾病的快速诊断。本文总结 HACEK 组细菌引起的感染性心内膜炎的主要临床特点以及研究进展, 以期为临床诊疗提供借鉴意义。

[关键词] HACEK 组微生物; 感染性心内膜炎; 诊疗

[中图分类号] R542.4⁺2

Research progress on infective endocarditis caused by HACEK group bacteria

WU Linping¹, WANG Lin², CHEN Liyuan¹, SONG Liqiao¹, MA Xuexia¹, WANG Yuanming¹, SU Shaochen³ (1. School of Stomatology, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Stomatology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Department of Stomatology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China)

[Abstract] The HACEK group microorganisms (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) belong to Gram-negative bacilli and are members of the normal oropharyngeal microbiota, which can cause invasive opportunistic infection when the host immune barrier is damaged, with infective endocarditis being one of the most serious diseases. HACEK endocarditis is characterized by an insidious course, prolonged delay of diagnosis, and dependence on third-generation cephalosporins for treatment. In recent years, with the emergence and development of 16S ribosomal RNA gene sequencing technique, the rapid diagnosis of this disease is expected to be achieved. This paper summarizes the main clinical characteristics and research progress of infective endocarditis caused by HACEK group bacteria, aiming to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] HACEK group microorganisms; infective endocarditis; diagnosis and treatment

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是细菌或真菌通过菌血症直接感染心膜并且在其表面生长形成赘生物所引起的一种疾病, 赘生物可导致肾、肺、脑和中枢神经系统等各器官栓塞^[1]。如未及时治疗将会导致患者死亡。据统计, IE 发病率高达 13.8/10 万例·年~14.3/10 万例·年, 并且逐年

增加^[2]。IE 的微生物学检测至关重要, 与临床表现、诊断、治疗及预后息息相关。IE 所涉及的微生物中, 虽然 HACEK 组细菌致病率较低, 但也是 IE 公认的重要病原菌^[3]。

HACEK 组细菌, 包括副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、伴放线聚集杆菌(*Ag-*

[收稿日期] 2024-06-13

[基金项目] 2023 年甘肃省科技重大专项(23ZDFA005); 兰州大学医学研究生培养创新发展项目(LZUYXCX-2022-145)

[作者简介] 吴琳萍(2000-), 女(汉族), 福建省莆田市人, 医师, 主要从事口腔微生物研究。

[通信作者] 苏少晨 E-mail: 616208579@qq.com

gregatibacter actinomycetemcomitans)、心杆菌属 (*Cardiobacterium spp.*)、侵蚀艾肯菌 (*Eikenella corrodens*)、金格杆菌 (*Kingella kingae*)，是一组对生长环境、营养条件要求很高的革兰阴性杆菌，也是人类口腔和上呼吸道正常微生物群的组成之一^[4-5]。HACEK 组细菌在所有报告为 IE 病例中占 2%~5%，占血培养阴性 IE 的 7%~12%，其中副流感嗜血杆菌占比最高，约为 HACEK 组的 40%，其次是伴放线聚集杆菌和心杆菌属，分别占 34%~36%、14%，最后是侵蚀艾肯菌与金格杆菌，分别约占 5%、5%~7%^[2, 6]。HACEK 组微生物的共同特征是生长缓慢，经常定植于口咽部(少部分定植于泌尿生殖系统)，毒力较低，在二氧化碳(CO₂)存在下生长增强，并且感染所引起的疾病相似，如牙周炎、菌血症、多重微生物创伤感染等，其中最严重的疾病之一是 IE，主要侵犯患有潜在心脏病或人工心脏瓣膜的患者，病死率为 2%~6%^[7-9]。HACEK 组细菌引起的 IE 在年轻人、中年人中好发，二尖瓣最容易受到侵犯，药物治疗依赖于第三代头孢菌素^[10]。近年来，随着分子诊断技术的发展，特别是 16S rRNA 基因测序技术的应用，HACEK 组细菌的诊断和治疗策略发生了变化^[11-12]，同时，每种细菌所引起的 IE 都表现出一些独特的临床特征。

1 副流感嗜血杆菌与 IE

1.1 微生物学 副流感嗜血杆菌通常定植于人类鼻咽腔和牙周黏膜上不同的生态位，占口咽部嗜血杆菌的 75%，可引起一系列机会性感染(如牙周炎、IE、化脓性关节炎和中耳炎等)^[9-10]。副流感嗜血杆菌是较小的、无动力的、无芽孢的多形性革兰阴性杆菌，属于嗜血杆菌属、巴氏杆菌科，需要补充红细胞中的烟酰胺(NAD)和/或生长因子 V 才能在体外生长，但有一个重要特征是不需要血红素(生长因子 X)也可生长，因此能够在血琼脂上生长^[13]。

1.2 副流感嗜血杆菌 IE 的特点 副流感嗜血杆菌是 HACEK 心内膜炎(HE)最常见的病因，约占报道的 HE 病例的 40%^[6]。Olagunju 等^[14]将 2000—2022 年所报道的副流感嗜血杆菌 IE 病例作系统性综述发现，副流感嗜血杆菌 IE 71%累及二尖瓣，最常见的症状是发热(92.3%)，其次是乏力(64.1%)，同时会出现一种或多种脓毒性栓塞表现(71.8%)。栓塞事件与 IE 患者预后较差有关，其风险高低与赘生物面积大小(>10 mm²)成正比^[15]。值得一提的

是副流感嗜血杆菌 IE 从症状出现到诊断平均需要 18.9 d^[14]，这种诊断延迟可能与症状的隐匿性发作和亚急性临床病程有关，同时也是副流感嗜血杆菌 IE 外周栓塞事件和大赘生物出现概率高的原因，所以及时诊断和治疗至关重要。但尽管如此，副流感嗜血杆菌 IE 与链球菌、葡萄球菌所引起的 IE 相比，病死率仍然较低(约 5%)^[14]。IE 的诊断依靠临床表现、超声心动图及微生物学检查，由于其生长缓慢，因此，在所有疑似 IE 患者中，最初的阴性培养物应保留培养 2 周以上，但值得注意的是，16S rRNA 基因测序技术，如 Br-聚合酶链式反应(PCR)可能是从血培养阴性的 IE 中鉴定出致病微生物的新诊断工具，其灵敏度可高达 99%^[11]。副流感嗜血杆菌 IE 通常与以下易感因素有关：如潜在瓣膜疾病、人工瓣膜、牙列不齐、近期(2 周内)牙科手术史、静脉注射吸毒或免疫功能低下状态(包括使用类固醇激素或妊娠)^[16]。提示临床医生可以从控制或消除这些易感因素来预防副流感嗜血杆菌 IE 的发生或防止其复发。副流感嗜血杆菌 IE 对 β-内酰胺类药物(近年来主要是第三代头孢菌素如头孢托仑、头孢噻肟和头孢泊肟等)、氨基糖苷类和喹诺酮类(如左氟氧沙星)抗菌药物都较敏感，但对青霉素类和四环素类药物有一定的耐药性，这可能与 β-内酰胺酶的产生有关^[17-18]。值得注意的是，近年来时有多重耐药副流感嗜血杆菌的报道^[19]。基于此，新的治疗策略正在被探索，即联合使用 β-内酰胺类抗生素和 β-内酰胺酶抑制剂，以提高治疗效果；此外，针对特定耐药菌株，可能需要考虑使用碳青霉烯类或其他新型抗生素^[18]。临床医生应根据最新的抗菌药物敏感性试验结果和治疗指南来调整治疗方案。

2 伴放线聚集杆菌与 IE

2.1 微生物学 伴放线聚集杆菌是一种小的、苛养、无芽孢、无动力、嗜 CO₂ 的兼性厌氧革兰阴性杆菌，属于聚集杆菌属、巴氏杆菌科，其生长对血红素无依赖性，现已发现 7 种血清型放线菌(血清型 a~g)，与侵袭性牙周炎密切相关^[20]。除了引起龋齿和牙周炎等口腔疾病外，还会导致继发于血行播散或误吸的严重口外感染，如 IE、软组织脓肿和骨髓炎^[21]。

2.2 伴放线聚集杆菌 IE 的特点 伴放线聚集杆菌是 HE 常见的第二大病原菌，占 HE 病例的 34%~36%^[6, 8]。近一半伴放线聚集杆菌 IE 患者有口腔疾病或近期曾接受侵入性口腔治疗^[22]；同时研究^[19]

发现,伴放线聚集杆菌能够通过牙周袋进入血液循环,引起菌血症,从而增加 IE 的发生风险。提示临床医生应该及时治疗患者的口腔疾病以防止 IE 的发生,尤其是牙周治疗。与副流感嗜血杆菌 IE 主要感染二尖瓣不同,伴放线聚集杆菌主要感染主动脉瓣(51%),发热几乎可见于所有伴放线聚集杆菌所引起的 IE 病例中,但疾病的发作具有隐匿和间歇性,临床上从症状出现到诊断需要 10~30 d,因此其他症状如体重降低(75%)、肝大(28%)、脾大(29%)、Osler 淋巴结(9.5%)和大赘生物也很常见,病死率为 9%~15%^[8]。诊断非常具有挑战性,伴放线聚集杆菌的苛养性可能导致微生物学诊断的延迟,但 16S rDNA PCR 有望克服在血培养物中发现这种微生物的困难^[23]。伴放线聚集杆菌对主要类别的抗菌药物(头孢菌素类、氨基糖苷类、四环素类、氯霉素、利福平)均敏感,但对氨苄西林和青霉素的耐药性很常见;此外,建议伴放线聚集杆菌 IE 患者长期接受抗菌药物治疗,但最佳疗程尚不清楚,具体取决于疾病严重程度与临床反应,同时应治疗口腔疾病以避免复发^[24]。

3 心杆菌属与 IE

3.1 微生物学 心杆菌属属于心杆菌科,目前包括人心杆菌(*C. hominis*)、瓣膜心杆菌(*C. valvarum*)两种细菌,可以呈对状、短链状、泪珠状、玫瑰花状或簇状排列,有时还带有球状末端的微需氧的多形性革兰阴性杆菌^[25]。人心杆菌存在于大多数人(64%~70%)的口鼻咽腔,毒力相对较低,其致病作用大多局限于人类 IE;相比于人心杆菌,瓣膜心杆菌对生长环境的要求更严苛,生长速度更缓慢^[25]。

3.2 心杆菌属 IE 的特点 心杆菌属是 HE 常见的第三大病因,占 HE 病例的 14%左右^[6, 25]。根据 Asai 等^[26]在 2022 年所回顾的 73 例病例和 Milliere 等^[27]在 2022 年回顾的 15 例病例,人心杆菌引起的 IE 具有如下特征:①患者平均年龄为 53~56 岁,男性约占 75%,与主动脉瓣(52%)感染密切相关;②临床体征如发热(73%)、疲劳(59%~60%)、体重减轻(20%)等很常见,最常见的并发症是栓塞事件(39%~40%);③心杆菌属 IE 可能比其他 HE 更加隐蔽,诊断所需时间可能更久(138~169 d);但 16S rRNA 基因序列分析、自动化血培养系统(如 BacT/ALERT Virtuo)和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱系统(MALDI-TOF MS)的进步为快

速诊断提供了一定可能性^[11];④另一个影响预后的并发症是发生颅内真菌性动脉瘤,因此,医生应对心杆菌引起的 IE 常规进行脑栓塞和颅内真菌性动脉瘤检查,防止预后不良。虽然人心杆菌是最常见的心杆菌属成员之一,但自从 2004 年由 Han^[28]首次报道了由瓣膜心杆菌引起的罕见 IE 病例以来,至 2021 年已有 15 例瓣膜心杆菌 IE 病例报道^[27],诊断时间平均约 30 d;中枢神经系统栓塞事件出现的概率(54%)更高,这可能与生长更具挑剔性有关;口腔疾病在瓣膜心杆菌引起的 IE 患者中非常常见(69%)。心杆菌属所引起的 IE 最常见的易感因素是人工瓣膜,既往心脏病史,口腔卫生不良,近期牙科侵入性操作史^[29]。值得注意的是在 HACEK 组中,心杆菌与伴放线聚集杆菌是最容易侵犯人工瓣膜的细菌。在抗菌药物敏感性方面,心杆菌产生 β -内酰胺酶,导致其对青霉素具有耐药性;美国心脏学会(American Heart Association, AHA)推荐使用静脉滴注第三代头孢菌素如头孢曲松(2 g/d),疗程自体瓣膜心内膜炎(native valve endocarditis, NVE)持续使用 4 周,人工瓣膜心内膜炎(prosthetic valve endocarditis, PVE)持续使用 6 周,对青霉素和头孢菌素不耐受的患者使用环丙沙星可能是一种替代治疗方案^[18]。

4 侵蚀艾肯菌与 IE

4.1 微生物学 侵蚀艾肯菌是一种苛养的、微需氧、非活动、不形成孢子的革兰阴性小杆菌,属于艾肯菌属、奈瑟菌科,在 37℃ 的血琼脂或巧克力琼脂上缓慢生长,大约 50% 的菌株会腐蚀琼脂及产生氯漂白剂气味,并由此而命名;是口腔、上呼吸道的常驻菌之一,通常存在于牙菌斑中,是牙周炎、头颈部及腹部机会性感染的常见原因^[30-31]。

4.2 侵蚀艾肯菌 IE 的特点 侵蚀艾肯菌与 IE 的关联较弱,这种细菌仅导致约 5% 的 HE^[6]。但值得注意的是,源于口腔的侵蚀艾肯菌在人被咬伤或穿刺部位受唾液污染后可引起 IE、颅面感染和蜂窝织炎^[32],因此疑似侵蚀艾肯菌 IE 的患者要注意进行口腔检查。静脉注射吸毒也是发生侵蚀艾肯菌菌血症和 IE 的高危因素^[33];最新研究^[34]发现,这一人群中 IE 的发病率较高,而多数病例与侵蚀艾肯菌感染有关,此外,通常表现为急性病程,且由于其特殊的生活习惯和健康状况,诊断和治疗面临更多挑战。据统计,63% 的侵蚀艾肯菌感染患者既往存在慢性

疾病,65%的患者伴有多种微生物感染^[30]。据目前报道的有限病例来看,侵蚀艾肯菌 IE 病程隐匿,常累及三尖瓣,诊断时间 1~4 个月不等,血培养常呈阴性^[34]。侵蚀艾肯菌通常对阿莫西林/克拉维酸、第三代头孢菌素、碳青霉烯类、四环素类、喹诺酮类和复方磺胺甲噁唑类药物敏感性较高,对甲硝唑、氯唑西林、第一代和第二代头孢菌素、大环内酯类及克林霉素具有耐药性;抗菌药物敏感性试验在指导合理治疗方面很重要^[31-32]。而对于静脉吸毒患者,除了常规治疗外,在必要时应提供社会心理支持和戒毒治疗。此外,治疗过程中还需要密切关注患者的依从性,以确保治疗效果。

5 金格杆菌与 IE

5.1 微生物学 金格杆菌是兼性厌氧、 β 溶血、有包膜的革兰阴性杆菌,通常成对状或短链状排列,属于金杆菌属、奈瑟菌科,可产生阳性氧化酶和阴性过氧化氢酶反应;常在健康幼儿的口咽部定植,可通过破损的口咽黏膜侵入血液引起系统感染^[35-36]。金格杆菌是 6~48 个月龄儿童侵袭性感染尤其是骨、关节感染的主要病因^[37-38]。

5.2 金格杆菌 IE 的特点 金格杆菌与 IE 的关联比较弱,主要发生在儿童中,但鉴于儿童 IE 发病率较低(每年为 0.45/10 万·年~0.84/10 万·年),金格杆菌引起的 IE 在该类人群中可占 36%,病死率较高^[37]。据 2021、2024 年的文献回顾^[15, 38],分别纳入 43、45 例儿童 IE 病例,发现金格杆菌 IE 共有以下特征:①78%~86%的 IE 发生在<4 岁的儿童中,尤其是患先天性心脏病的儿童,大多数是天然瓣膜受累(92%~95%);②IE 患儿通常表现为高热、白细胞计数升高、炎症生物标志物(如 C 反应蛋白)以及红细胞沉降率升高;此外,报道的并发症发生率很高(67%),如瓣膜穿孔、脑卒中等。至于金格杆菌引起的成年人 IE 报道的数据较少,1967—2018 年大约 40 例^[39],与儿童不同的是自体瓣膜和人工瓣膜受累在成人中的发生率相近,并发症较儿童少。从两种不同的血培养物中鉴定出金格杆菌是金格杆菌 IE 诊断的主要标准,但由于其成长缓慢,血培养常呈阴性,但随着近 10 年来 16S rRNA 基因的 PCR 技术不断发展,金格杆菌的检出率显著提高^[23, 37]。对儿童和成年人 IE 的抗菌药物治疗推荐建议相似,因为某些菌株(10%)会产生 β -内酰胺酶,大多数学会推荐头孢曲松或其他第三代头孢菌素作为一线治疗

药物;如果患者是非危重症,抗菌药物给药可合理延迟 ≥ 48 h,同时进行血培养;确定是金格杆菌感染后,推荐静脉滴注大剂量第三代头孢菌素作为单药治疗,或联合氨基糖苷类药物,持续 4~7 周^[40-41]。值得注意的是,对于儿童,金格杆菌 IE 的治疗策略应考虑到儿童的生长发育和药物代谢特点,研究^[42]表明,治疗儿童 IE 过程中有必要监测抗菌药物浓度,以确保有效治疗的同时避免不良反应。此外,对于有先天性心脏病的儿童,还需要考虑心脏病本身对治疗的影响。

6 总结

尽管 HACEK 组细菌是众所周知的 IE 病因,但对 HE 的了解主要来自较少的病例研究。HE 如果及时发现,治疗方法简单(单独药物治疗或联合辅助手术干预),预后良好,但往往存在诊断延迟,相关并发症的出现导致其预后不良,因此在疑似 IE 的病例中作出快速而准确地诊断一直是该疾病的核心挑战。由于病程呈亚急性这一特性,与其他微生物导致的 IE 患者相比,HE 患者在诊断时更容易出现大赘生物。HACEK 一直被认为是培养困难的微生物,培养物需要较长时间才能生长,但近年来已证实 16S rRNA 基因测序技术对其灵敏度非常高,这项技术对于难以培养的微生物尤为关键,因为不依赖于传统的培养方法,从而缩短了诊断时间并提高了诊断的准确性,从而可以更早地使用窄谱抗生素进行干预,减少并发症和病死率,这在微生物高耐药时代是非常重要的;同时,基因测序技术的进一步应用将有助于更好地理解 HACEK 组细菌的致病机制和开发新的治疗靶点。但遗憾的是 2023 年改良 Duke 诊断标准并未将其纳入 IE 诊断标准评分系统。引起 IE 的 HACEK 微生物特征总结见表 1。

近年来的研究进展表明,不仅 HACEK 组细菌的诊断工具在更新,其治疗与预防策略也在更新,对 HACEK 组细菌的危险因素与抗菌药物敏感性模式有了更深入的认识,这有助于治疗与预防方案的优化。现在建议在特定情况下(在涉及牙龈组织、根尖周组织或口腔黏膜穿孔的牙科手术比如根管治疗之前)对高危人群(包括人工瓣膜、潜在心脏瓣膜疾病、静脉注射吸毒、既往 IE 病史或冠心病患者)使用抗菌药物预防^[43]。此后的研究应关注如何将先进的诊断工具、治疗方法和预防方案更广泛地应用于临床实践,尤其是在资源有限的环境中。

表 1 引起 IE 的 HACEK 微生物特征

微生物种类	微生物学	对人类的致病性	IE 流行病学	IE 临床特点
副流感嗜血杆菌	嗜血杆菌属, 巴氏杆菌科	牙周炎、IE、化脓性关节炎和中耳炎等机会性感染	占有 HE 的 40%; 危险因素: 潜在瓣膜疾病、牙列不齐、近期牙科手术史(2 周内)、静脉注射吸毒	主要累及二尖瓣(71%); 诊断前症状平均持续时间约 18.9 d
伴放线聚集杆菌	聚集杆菌属, 巴氏杆菌科	龋齿、侵袭性牙周炎、IE、骨髓炎、软组织脓肿	占有 HE 的 34%~36%; 危险因素: 口腔疾病、潜在心脏疾病、人工瓣膜	主要累及主动脉瓣(51%); 诊断前症状持续时间 10~30 d
心杆菌属(人心杆菌、瓣膜心杆菌)	心杆菌科	毒力较低, 仅限于 IE	占有 HE 的 14%; 危险因素: 人工瓣膜、既往心脏病史、口腔卫生不良、近期牙科侵入性操作史	主要累及主动脉瓣(52%); 症状最隐蔽(人心杆菌诊断平均需 138~169 d, 瓣膜心杆菌平均需 30 d); 脑栓塞和颅内真菌性动脉瘤并发症较常见
侵蚀艾肯菌	艾肯菌属, 奈瑟菌科	牙周炎、头颈部及腹部机会性感染	占有 HE 的 5%; 危险因素: 口腔疾病、静脉注射吸毒	主要累及三尖瓣; 诊断前症状持续时间 1~4 个月不等
金格杆菌	金杆菌属, 奈瑟菌科	6~48 个月龄儿童侵袭性感染, 尤其是骨、关节感染	占有 HE 的 5%~7%(占有儿童 IE 的 36%); 危险因素: 先天性心脏病	儿童并发症发生率很高(67%), 如瓣膜穿孔、脑卒中等

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 882-893.

[2] Lin KP, Yeh TK, Chuang YC, et al. Blood culture negative endocarditis: a review of laboratory diagnostic approaches[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 317-327.

[3] Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: a contemporary update[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(1): 31-35.

[4] Kuohn LR, Ro R, Bamira D, et al. Bacterial endocarditis with AACEK (HACEK) organisms[J]. Echocardiography, 2022, 39(10): 1348-1358.

[5] Wajid S, Farrukh L, Rosenberg L, et al. Systemic *Haemophilus parainfluenzae* infection manifesting with endocarditis and membranoproliferative glomerulonephritis[J]. Cureus, 2023, 15(6): e41086.

[6] Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, et al. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria - a registry-based comparative study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(9): 1919-1924.

[7] Cooper STE, Westaby JD, Griffin KJ, et al. The role of endocarditis in sudden cardiac death: highlighting the value of the autopsy, pathological features and cardiac complications[J]. Cardiovasc Pathol, 2021, 50: 107292.

[8] Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, et al. HACEK endocarditis: a review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(6): 539-545.

[9] Sohn J, Li L, Zhang LX, et al. Periodontal disease is associated with increased gut colonization of pathogenic *Haemophilus parainfluenzae* in patients with Crohn's disease[J]. Cell Rep, 2023, 42(2): 112120.

[10] Fukayama H, Myojin S, Funaki T, et al. Septic arthritis caused by *Haemophilus parainfluenzae*: a pediatric case report and literature review[J]. Pediatr Infect Dis J, 2023, 42(9): e336-e340.

[11] Anton-Vazquez V, Dworakowski R, Cannata A, et al. 16S rDNA PCR for the aetiological diagnosis of culture-negative infective endocarditis[J]. Infection, 2022, 50(1): 243-249.

[12] Mularoni A, Mikulska M, Barbera F, et al. Molecular analysis with 16S rRNA PCR/sanger sequencing and molecular antibiogram performed on DNA extracted from valve improve diagnosis and targeted therapy of infective endocarditis: a prospective study[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3): e1484-e1491.

[13] González-Díaz A, Tubau F, Pinto M, et al. Identification of polysaccharide capsules among extensively drug-resistant genitourinary *Haemophilus parainfluenzae* isolates[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4481.

[14] Olagunju A, Martinez J, Kenny D, et al. Virulent endocarditis due to *Haemophilus parainfluenzae*: a systematic review of the literature[J]. World J Cardiol, 2022, 14(10): 546-556.

[15] Joye R, Ceroni D, Beghetti M, et al. Fulminant infective endocarditis due to *Kingella kingae* and several complications in a 6-year-old girl: a case report[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 707760.

[16] Bae JY, Murugiah K, McLeod GX, et al. *Haemophilus parainfluenzae* mural endocarditis with large atrial septal defect and peripheral embolization[J]. J Cardiol Cases, 2022, 25(3): 149-152.

[17] Sierra Y, González-Díaz A, Tubau F, et al. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(4): 703-710.

[18] Marsan NA, de Waha S, Bonaros N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis[J]. G Ital Cardiol (Rome), 2023, 24(12 Suppl 1): e1-e101.

- [19] Sierra Y, González-Díaz A, Carrera-Salinas A, et al. Genome-wide analysis of urogenital and respiratory multidrug-resistant *Haemophilus parainfluenzae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(7): 1741–1751.
- [20] Nørskov-Lauritsen N, Claesson R, Birkeholm Jensen A, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: clinical significance of a pathobiont subjected to ample changes in classification and nomenclature[J]. Pathogens, 2019, 8(4): 243.
- [21] Yuan L, Lai LM, Zhu XY, et al. *Haemophilus aphrophilus* and *Eikenella corrodens* coinfection of brain: an unusual case from China[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 1439–1445.
- [22] Zacarías Mendoza NV, Gamarra Valverde NN, Robles Velarde VJ. Challenges and insights in *Aggregatibacter aphrophilus* endocarditis: a review of literature[J]. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc, 2023, 4(3): 102–108.
- [23] Burban A, Stupik D, Reda A, et al. Novel diagnostic methods for infective endocarditis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1245.
- [24] Karila-Cohen J, Kerner S, Blondiaux E, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in children: two case reports and a review of the literature[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(7): 1487–1493.
- [25] Hauser EG, Nizamuddin I, Yarusi BB, et al. An unusual case of *Cardiobacterium valvarum* causing aortic endograft infection and osteomyelitis[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2021, 20(1): 14.
- [26] Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, et al. Infective endocarditis caused by *Cardiobacterium hominis* endocarditis: a case report and review of the literature[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(8): 626–629.
- [27] Milliere L, Loïez C, Patoz P, et al. Apyretic pulmonary oedema revealing *Cardiobacterium hominis* endocarditis: case report and review of literature[J]. IDCases, 2022, 29: e01506.
- [28] Han X. *Cardiobacterium valvarum* endocarditis[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(8): 614.
- [29] Radovanovic M, Marthaler BR, Nordstrom CW, et al. *Cardiobacterium hominis* endocarditis incidentally diagnosed following an aortic valve replacement surgery [J]. IDCases, 2022, 29: e01529.
- [30] Rodríguez-Rojas L, Suarez-López A, Cantón R, et al. *Eikenella corrodens* causing deep-seated infections. Six-year experience in a University Hospital in Madrid[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2020, 38(2): 76–78.
- [31] Roche Matheus MP, Fernández Vecilla D, Urrutikoetxea Gutiérrez MJ, et al. Bacteremia caused by *Eikenella corrodens* in a patient with pelvic inflammatory disease [J]. Rev Esp Quimioter, 2023, 36(3): 329–331.
- [32] Salas Olortegui D, Moreno Felici O, Calvó Gómez J, et al. *Eikenella corrodens* brain abscess after frontal sinusitis in immunocompetent patient[J]. Rev Esp Quimioter, 2023, 36(2): 211–213.
- [33] Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiceka M, et al. *Eikenella corrodens* endocarditis of the tricuspid valve in an intravenous drug user[J]. Pol Merkur Lekarski, 2017, 42(248): 81–83.
- [34] Nordholm AC, Vøgg ROB, Permin H, et al. *Eikenella corrodens* endocarditis and liver abscess in a previously healthy male, a case report[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 35.
- [35] Maher JM, Mendes RE, Huynh HK, et al. *In vitro* activity of ceftaroline against an international collection of *Kingella kingae* isolates recovered from carriers and invasive infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2023, 42(3): 206–211.
- [36] Basharat Z, Meshal A. Pan-genome mediated therapeutic target mining in *Kingella kingae* and inhibition assessment using traditional Chinese medicinal compounds: an informatics approach[J]. J Biomol Struct Dyn, 2024, 42(6): 2872–2885.
- [37] Yagupsky P. Review highlights the latest research in *Kingella kingae* and stresses that molecular tests are required for diagnosis[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(6): 1750–1758.
- [38] Joye R, Cousin VL, Malaspinas I, et al. Infective endocarditis due to *Kingella kingae* [J]. Microorganisms, 2024, 12(1): 164.
- [39] Danish M, Mahal T, Cornett J. *Kingella kingae* infective endocarditis in a healthy adult[J]. IDCases, 2018, 14: e00471.
- [40] Yagupsky P. Flucloxacillin and antibiotic therapy for *Kingella kingae* infections[J]. J Paediatr Child Health, 2021, 57(3): 460–461.
- [41] Kirk F, Vaselli NM. Blood culture-negative infective endocarditis: are we looking hard enough?[J]. Infection, 2023, 51(6): 1629–1631.
- [42] Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the management of outpatient parenteral antimicrobial therapy[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(1): e1–e35.
- [43] McDonald EG, Aggrey G, Tarik Aslan A, et al. Guidelines for diagnosis and management of infective endocarditis in adults: a WikiGuidelines group consensus statement[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(7): e2326366.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 吴琳萍, 王琳, 陈莉媛, 等. HACEK 组细菌感染性心内膜炎的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(2): 267–272. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256615.

Cite this article as: WU Linping, WANG Lin, CHEN Liyuan, et al. Research progress on infective endocarditis caused by HACEK group bacteria[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(2): 267–272. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256615.