

# 感染性心内膜炎危险分层及预后预测研究进展

梅莉<sup>1</sup> 张力<sup>2</sup>

(1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310029; 2. 浙江大学医学院附属第一医院心内科, 浙江 杭州 310003)

**【摘要】** 感染性心内膜炎有着高患病率和死亡率, 早期识别高危患者并预测预后具有重要意义。近年来, 越来越多的研究揭示了与其预后相关的预测因素。其中主要预后预测因素包括患者特征、临床并发症、病原微生物和超声心动图表现; 新型预后预测因素包括炎症标志物水平、血小板减少症、中性粒细胞微囊泡水平、心脏瓣膜<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖摄取强度。一些研究构建出具有重要临床价值的预后预测模型, 如 Hasbun R 模型、Sy RW 模型和 Park LP 模型。现从以上三个方面对感染性心内膜炎危险分层及预后预测的最新进展进行综述。

**【关键词】** 感染性心内膜炎; 危险分层; 预后预测

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.005

## Risk Stratification and Prognosis Prediction for Infective Endocarditis

MEI Li<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>

(1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310029, Zhejiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

**【Abstract】** Infective endocarditis has a significant morbidity and mortality, and early identification of high-risk patients and prediction of poor outcomes is of great significance. In recent years, increasing research has revealed the predictors associated with infective endocarditis prognosis. The main prognosis predictors are patient characteristics, clinical complications, microorganism and echocardiographic findings. The novel prognosis predictors are the level of inflammatory markers, thrombocytopenia, the level of neutrophil cell microvesicles and the uptake intensity of <sup>18</sup>F-FDG in heart valves. Some studies have constructed models for prognosis prediction, such as Hasbun R Model, Sy RW Model and Park LP Model, which have great clinical value. This paper reviews the latest advances of infective endocarditis risk stratification and prognosis prediction from the above three aspects.

**【Key words】** Infective endocarditis; Risk stratification; Prognosis prediction

### 1 背景

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是自体瓣膜或人工心脏瓣膜、心内膜或心脏植入装置的感染性疾病,严重影响患者寿命及生存质量<sup>[1]</sup>。IE具有非常高的院内死亡率和长期死亡率<sup>[2]</sup>,院内死亡率达30%,和过去20年相比无下降趋势<sup>[3]</sup>。近年来,IE患者出现高龄化、多合并症及心律失常植入装置的感染等特征<sup>[4]</sup>,为IE的诊治带来了新的挑战。对IE患者的危险分层可以帮助临床医生做出治疗决策(例如手术时机的选择),从而达到改善预后的目的<sup>[5]</sup>。现就IE的危险分层及预后预测研究进展做一综述,旨在帮助临床医生早期快速识别有高风险的IE患者。

### 2 主要的IE预后预测因素进展

目前较为公认的IE预后预测因素主要分为4类:

包括患者特征、有无心脏或心脏以外的并发症、病原微生物和超声心动图表现<sup>[6]</sup>。以下将对这4类预后预测因素的研究进展进行介绍。

#### 2.1 患者特征

糖尿病与心血管疾病及感染性疾病的预后不良密切相关。在IE合并糖尿病的人群中,使用胰岛素的患者相比于口服药物降糖的患者预后要差<sup>[7]</sup>。研究发现,合并糖尿病的IE患者中葡萄球菌感染及慢性血液透析状态更加普遍,因此其术后更容易发生感染相关性死亡及IE复发,短期及中期预后比非糖尿病IE患者要差<sup>[8]</sup>。Olmos等<sup>[9]</sup>研究进一步表明糖尿病与IE患者发生脓毒血症休克成独立相关,糖尿病本身并不是IE住院死亡率的独立预测因素。

此外,血液透析也是IE患者预后不良的重要特

征。长期接受血液透析会增加 IE 的患病风险,合并血液透析的 IE 患者预后相对更差<sup>[10]</sup>。近期中国台湾的一项研究发现,与非血液透析的 IE 患者相比,血液透析的 IE 患者感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的比例显著增高(31.9% vs 5.9%,  $P < 0.001$ ),并具有更高的心脏并发症发病率(38.3% vs 14%,  $P = 0.001$ )<sup>[11]</sup>。

## 2.2 临床并发症

心力衰竭、缺血性脑卒中、脑出血和脓毒血症休克都是 IE 常见并且提示预后不良的并发症。合并心力衰竭的 IE 患者,院内死亡率达 29.7%<sup>[12]</sup>。相比于仅接受药物治疗的 IE 患者,初次住院期间接受瓣膜手术的 IE 患者住院期间死亡率及 1 年死亡率更低,严重心力衰竭(NYHA III 或 IV 级)与 1 年死亡率独立相关<sup>[12]</sup>。研究认为中度以上的缺血性脑卒中和脑出血是 IE 预后不良的重要因素<sup>[13]</sup>。Diab 等<sup>[14]</sup>发现有术前脑卒中的 IE 患者和无术前脑卒中的 IE 患者相比,5 年生存率会明显下降(33.1% vs 45%,  $P = 0.006$ )。除了降低生存率以外,并发脑卒中的 IE 患者出院后 1 年内的再发脑卒中的风险会明显增高<sup>[15]</sup>。并发脓毒血症休克是 IE 患者死亡的另一重要原因,它与 IE 患者的不良预后密切相关,研究表明手术治疗有利于降低住院死亡率和提高 1 年生存率<sup>[16]</sup>。因此,早期预防和识别以上并发症,可以提高患者生存质量和降低死亡率。

## 2.3 病原微生物

IE 最常见的病原微生物为链球菌和葡萄球菌,大约占 80%<sup>[17]</sup>。日本的一项回顾性研究发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染是 IE 院内死亡率的独立预测因子。此外,病原微生物为真菌或 Non-HACEK 革兰阴性杆菌的 IE 非常少见,但预后相对更差<sup>[18-19]</sup>,真菌感染的 IE 往往需要手术治疗,而多重耐药是 Non-HACEK 革兰阴性杆菌 IE 住院死亡率和长期死亡率的决定因素<sup>[20]</sup>。目前关于病原微生物对 IE 预后的研究相对较少,有待更多的队列研究进一步探索。

## 2.4 超声心动图表现

超声心动图表现不仅是诊断 IE 的三大基石之一,而且对于指导 IE 的手术时机及评估预后均具有重要价值<sup>[21]</sup>。和超声心动图阴性的 IE 相比,超声心动图有阳性表现的(如赘生物团块、脓肿、人工瓣膜裂开和新出现的瓣膜反流)IE 患者有着更高的住院死亡率<sup>[22]</sup>。超声心动图在评估栓塞风险方面同样起着非常重要的作用,赘生物的大小和活动性是 IE 新发生栓塞风险的独立危险因素<sup>[23-24]</sup>。Fosbol 等<sup>[25]</sup>的研究进一步证实了赘生物的大小与栓塞和死亡风险增加有

关。在未接受手术治疗的 IE 患者中,赘生物  $> 10$  mm 和 6 个月死亡率增加相关,但在接受手术治疗的 IE 患者中两者无相关性,进一步提示了对于赘生物  $> 10$  mm 的 IE 患者,手术治疗可以提高预后<sup>[25]</sup>。

## 3 新型的 IE 预后预测因素的进展

除了 2015 年 ESC IE 管理指南列举出的预后不良预测因素以外,近期的研究让我们重新认识了一些常见的临床指标如炎症标志物水平、血小板减少症等对 IE 预后评估的重要价值,此外一些新型的生物标志物如中性粒细胞微囊泡(microvesicles, MVs)水平的增高也被发现和 IE 患者死亡率相关。研究还发现<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)的阳性发现,特别是心脏瓣膜中度及以上的<sup>18</sup>F-FDG 摄取与 IE 预后不良密切相关。

### 3.1 炎症标志物水平

入院前 3 d 的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平是 IE 患者早期不良事件很强的预测因子<sup>[26]</sup>。Tascini 等<sup>[27]</sup>发现当 IE 患者入院时的炎症标志物达到白细胞  $\geq 12\ 800/\text{mm}^3$ , CRP  $\geq 130$  mL,降钙素原  $\geq 1.7$  ng/mL 时,患者被诊断为金黄色葡萄球菌感染的可能性要比炎症指标未达到阈值的患者高 20 倍。当炎症标志物达到白细胞  $\geq 10\ 535/\text{mm}^3$ , CRP  $\geq 185$  mL,降钙素原  $\geq 0.4$  ng/mL 时,患者住院死亡率要比未达到阈值的患者高 27 倍。该研究提出白细胞、CRP 和降钙素原可以独立预测住院死亡率,并且在由白细胞、CRP 两种参数建立的危险分层模型上加入降钙素原作为预测因子,可以优化危险分层模型。除了临床常用的炎症标志物以外,研究发现部分炎症细胞因子对 IE 的早期预后评估也有重要意义,例如血清低白介素-10 水平可能用于反映 IE 的严重性,用于危险分层<sup>[28]</sup>。

### 3.2 血小板减少症

血小板减少症被认为是脓毒血症休克的常见表现之一<sup>[29]</sup>,而 Ferrera 等<sup>[30]</sup>的一项前瞻性研究发现,血小板减少症是 IE 高死亡风险的独立预测因子。该研究通过观察 533 例左侧自体瓣膜感染性心内膜炎(native valve endocarditis, NVE)患者,发现入院时诊断为血小板减少症(血小板  $< 150\ 000/\mu\text{L}$ )的患者住院死亡率明显升高,死亡率与血小板减少的程度相关,研究证实了血小板减少症对左侧 NVE 早期危险分层及预后评估的重要作用<sup>[30]</sup>。

### 3.3 中性粒细胞 MVs 水平

细胞 MVs 是一种由处于激活、受损或凋亡状态的

细胞释放出来的大小为 100 ~ 1 000 nm 的小泡,与某些疾病的免疫炎症反应有关<sup>[31]</sup>。近期 Guimaraes 等<sup>[32]</sup>的一项研究,分析 IE 患者与非 IE 的受感染患者的血浆中细胞 MVs 在入院、两周和治疗结束时三个不同时间点的变化,发现在 IE 患者入院时血浆血小板、白细胞、中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞 MVs 水平明显高于非 IE 的受感染患者。研究认为入院时中性粒细胞 MVs 的水平可以作为 IE 患者死亡率的独立预测因子。相信在将来,中性粒细胞 MVs 有望成为 IE 鉴别诊断和评估死亡风险的重要检测指标。

3.4 心脏瓣膜<sup>18</sup>F-FDG 摄取强度

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对人工瓣膜感染性心内膜炎 (prosthetic valve endocarditis, PVE) 的诊断有非常重要的作用<sup>[33]</sup>,将<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检测到人工瓣膜植入部位周围异常活动纳入主要诊断标准后,可以将改良版 Duke 标准的诊断敏感性从 70% 提高到 97%<sup>[33]</sup>。除了具有良好的诊断价值外,San 等<sup>[34]</sup>近期的一项研究,还发现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对于 PVE 的预后具有良

好的预测价值。该研究发现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 阳性和 PVE 患者 1 年内主要心脏事件高发生率有显著相关性 ( $HR\ 2.7, 95\%\ CI\ 1.1 \sim 6.7, P=0.04$ ),中度及更强烈的瓣膜<sup>18</sup>F-FDG 摄取是主要心脏事件 ( $HR\ 2.3, 95\%\ CI\ 1.3 \sim 4.5, P=0.03$ ) 及新发栓塞事件 ( $HR\ 7.5, 95\%\ CI\ 1.24 \sim 45.2, P=0.03$ ) 的独立危险因素。该研究表明<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 可以用于预测 PVE 的主要心脏事件及 1 年内的新发栓塞事件的发生,但由于 NVE 中<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 阳性率较低,其在 NVE 的预后预测价值还有待更多的研究进一步证实。

4 IE 危险分层及预后预测模型的进展

近年来,随着与 IE 预后密切相关的预测因素不断被发现,一些研究已经建立起 IE 的预后预测模型,例如具有代表性的 Hasbun R 模型、Sy RW 模型和 Park LP 模型等,这些模型开发基于不同的研究类型和 IE 人群特点,因此具有各自的优点和局限性(表 1),但总体上使 IE 的危险分层和预后预测更加精准和个体化。

表 1 3 种不同 IE 危险分层及 6 个月死亡率预测模型的比较

年份	研究者	研究设计[ 推 导队列/验证 队列(人数) ]	研究对象	预测因素	校准度	区分度	优势	局限性
2003	Hasbun 等 <sup>[35]</sup>	回顾性观察 性队列研究 (259/254)	确诊或疑诊 的复杂成人 左心 NVE	精神状态 卡尔森合并症评分 充血性心力衰竭 病原微生物 治疗方式	良好	较优	(1) 包含多种 IE 并 发症。 (2) 简单,实用性强。	(1) 回顾性研究 (2) 缺少外部验证。 (3) 模型适应人群 局限于复杂左心 IE。
2011	Sy 等 <sup>[36]</sup>	回顾性观察 性队列研究 (192/81)	确诊或疑 诊 IE	住院第 1 天:年龄、卡尔森评 分、心动过速、心力衰竭、血 小板减少症和肾损伤; 住院第 8 天:卡尔森评分、心 力衰竭、血小板减少症、肾损 伤和严重栓塞事件; 住院第 15 天:卡尔森评分、 充血性心力衰竭和血小板减 少症。	良好	较优	(1) 动态评估 (2) 适用于各级医院。	(1) 回顾性研究 (2) 样本量少 (3) 缺少外部验证
2016	Park 等 <sup>[37]</sup>	前瞻性队列 研究(4 049/ 1 197)	确诊 IE	宿主因素(年龄、血液透析), IE 特征(人工瓣膜或异体瓣 膜 IE、病原微生物、左侧瓣膜 赘生物),IE 并发症(严重心 力衰竭、卒中、瓣膜周围病变 和持续性菌血症),手术 治疗。	良好	一般	(1) 样本量大 (2) 模型参数包含手 术治疗。 (3) 有外部验证,模 型稳定。 (4) 可个体化计算 6 个月死亡率。	外推性较低

注:校准度指预测模型预测风险与实际风险的一致程度;区分度是指模型能够正确区分结局发生高风险个体与低风险个体的能力。

4.1 Hasbun R 模型

2003 年 Hasbun 等<sup>[35]</sup>首次建立了 IE 危险分层模

型及 6 个月死亡率预测模型。Hasbun R 团队的模型  
最终纳入精神状态(警觉 0 分,昏睡或定向力障碍 4



分), 卡尔森合并症评分(0~1 分为 0 分,  $\geq 2$  分为 3 分), 充血性心力衰竭(无或轻度 0 分, 中到重度 4 分), 病原微生物(草绿色念球菌 0 分, 金黄色葡萄球菌 6 分, 其他 8 分), 治疗方式(手术治疗 0 分, 仅接受药物治疗 5 分)5 项参数。在推导队列中, 根据危险评分将患者归为 4 个危险组( $\leq 6$  分、7~11 分、12~15 分、 $>15$  分), 6 个月死亡率分别为 5%、15%、31% 及 59% ( $P<0.001$ )。验证队列显示出与推导队列相似的死亡率, 分别为 7%、19%、32% 及 69% ( $P<0.001$ )。推导队列和验证队列 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $P$  值均  $>0.05$ , 提示模型的校准度良好, 一致性指数 (concordance index, CI) 分别为 0.80 和 0.81, 提示该模型区分度较优。该模型的优点是其纳入的预后评估因素均为常见临床数据, 评分量表简单易于评估, 模型可以推广至各级医院。其次, 该模型纳入的人群为复杂的左心 NVE, 涵盖了多种并发症(包括收缩性心力衰竭、新发瓣膜反流、难治性感染、重要器官栓塞及超声心动图发现瓣膜赘生物), 这对设计 IE 瓣膜手术的 RCT 研究具有重大价值, 同时也导致了将该模型运用到其他 IE 人群中的局限性。不足之处是该研究并没有将手术治疗作为时间依赖的协变量进行分析, 因此治疗方式这一关键因素对于预后的影响还有待进一步探究。

#### 4.2 Sy RW 模型

2011 年 Sy 等<sup>[36]</sup>首次建立了时间依赖的 IE 危险分层模型, 该研究筛选出 3 个时间点(住院第 1 天、第 8 天和第 15 天)的 6 个月死亡率独立预测变量。最终生成 3 个独立的危险分层模型并制定简化版评分量表, 其中第 1 天有 6 个预测变量, 第 8 天有 5 个预测变量, 第 15 天有 3 个预测变量。心力衰竭、血小板减少症和严重的合并症是 3 个时间点共有的预测变量, 年龄、心动过速和肾损伤为第 1 天的预测变量, 严重的栓塞事件和肾损伤为第 8 天的预测变量。该模型推导队列和验证队列在三个时间点的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $P$  值均  $>0.05$ , 提示模型校准度良好, 验证队列的 CI 分别为 0.81、0.80 和 0.83, 提示模型区分度较优。Sy RW 团队建立的 IE 危险分层模型, 能够在患者早期住院的不同时间点, 动态地评估死亡风险。采用该模型对高危患者进行危险分层, 有助于减少未来 IE 瓣膜手术随机对照试验研究的样本量。但是由于该研究纳入的样本量较少, 有些研究已证实的危险因素(例如糖尿病和瓣膜周围病变等)并未纳入到模型当中。另外, 虽然该研究分析证明手术治疗并非该模型的混杂因素, 但是由于存在幸存者治疗选择偏差, 手

术治疗对 IE 预后的影响仍然存在争议<sup>[38]</sup>, 因此将该模型运用到这部分人群时需个体化分析, 谨慎解读。

#### 4.3 Park LP 模型

2016 年 Park 等<sup>[37]</sup>开发了 IE 6 个月死亡率预测模型, 并且在另外一项独立注册的前瞻性研究进行了外部验证。推导模型发现宿主因素(年龄和血液透析)、IE 特征(人工瓣膜或异体瓣膜 IE、病原微生物和左侧瓣膜赘生物)和 IE 并发症(严重心力衰竭、卒中、瓣膜周围病变和持续性菌血症)与 6 个月死亡率独立相关, 手术可以降低死亡风险。该模型推导队列和验证队列的拟合度调整  $R^2$  分别为 0.91 和 0.97, 提示模型校准度良好, CI 分别为 0.715 和 0.682, 提示模型区分度一般。Park LP 等根据这些预测变量制定了简化的危险模型评分表, 根据评分表可以计算出 IE 患者 6 个月死亡率。Park LP 等建立的模型样本量大, 外部验证提示模型稳定性良好。简易评分表临床实用性强, 帮助临床医生对 IE 患者进行危险分层, 有助于临床医生做出治疗方式及手术时机的选择。不足之处是模型样本均来自于具备手术条件的综合型医院, 将模型应用至其他级别医院时可能会使预测性能降低。

#### 5 总结和展望

IE 是一种具有高发病率和高死亡率的心血管疾病, 严重威胁患者生命健康。对 IE 危险因素的早期识别及构建预后预测模型具有重要意义。目前 IE 预后相关危险因素主要包括患者特征、临床并发症、病原微生物和超声心动图表现四大类。此外, 新型预测因素如炎症标志物水平、血小板减少症、中性粒细胞 MVs 水平和心脏瓣膜<sup>18</sup>F-FDG 摄取中度以上增高等在 IE 危险分层与预后评估中的价值也逐步被研究者所认知。在 IE 危险分层及预后评估方面, 目前已有多种模型展现了其重要价值, 如 Hasbun R 模型、Sy RW 模型和 Park LP 模型。然而, 目前的预测模型都有其局限性, 并且预测能力仍相对不足。在未来, 随着检测技术的更新发展, 识别及鉴定出预测能力更好的 IE 危险分层及预后评估的新型生物标志物成为可能。并且, 在现有的基于传统回归分析方法所建立的模型基础上使用机器学习方法建立预测模型, 有望进一步提升预测能力, 从而为高危患者的有效和早期识别及调整干预策略奠定基础。

#### 参考文献

- [1] Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10021): 882-893.
- [2] Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(1): 94-101.

- [3] Sevilla T, Lopez J, Gomez I, et al. Evolution of prognosis in left-sided infective endocarditis: a propensity score analysis of 2 decades [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(1):111-112.
- [4] 王轶童, 李学斌. 心律植入装置感染的相关研究及现状[J]. *心血管病学进展*. 2018, 39(5):835-839.
- [5] Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(16):2027-2033.
- [6] 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.
- [7] Duval X, Alla F, Doco-Leconte T, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(1):59-64.
- [8] Yoshioka D, Toda K, Yokoyama JY, et al. Diabetes mellitus adversely affects mortality and recurrence after valve surgery for infective endocarditis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3):1021-1029.
- [9] Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, et al. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(2):114-119.
- [10] Ludvigsen LU, Dalggaard 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.
- [11] Wang CY, Wang YC, Yang YS, et al. Microbiological features, clinical characteristics and outcomes of infective endocarditis in adults with and without hemodialysis: a 10-year retrospective study in Northern Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, pii: S1684-1182(18)30347-5.
- [12] Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure [J]. *JAMA*, 2011, 306(20):2239-2247.
- [13] Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study [J]. *Circulation*, 2013, 127(23):2272-2284.
- [14] Diab M, Guenther A, Sponholz C, et al. Pre-operative stroke and neurological disability do not independently affect short- and long-term mortality in infective endocarditis patients [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(10):847-857.
- [15] Ostergaard L, Andersson NW, Kristensen SL, et al. Risk of stroke subsequent to infective endocarditis: a nationwide study [J]. *Am Heart J*, 2019, 212:144-151.
- [16] Kraljic V, Ivancic S, Gezman P, et al. Association between cardiac surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by sepsis and septic shock [J]. *Shock*, 2018, 49(5):536-542.
- [17] Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, et al. Infective endocarditis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16059.
- [18] Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, et al. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 33:62-66.
- [19] Ilh o Moreira R, Coutinho Cruz M, Moura Branco L, et al. Infective endocarditis: surgical management and prognostic predictors [J]. *Rev Port Cardiol*, 2018, 37(5):387-394.
- [20] Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli: data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4):e02208-e02217.
- [21] Vicent L, Saldivar HG, Munoz P, et al. The role of echocardiography as a risk-stratification tool in infective endocarditis [J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 53:e23-e24.
- [22] Vicent L, Saldivar HG, Bouza E, et al. Prognostic implications of a negative echocardiography in patients with infective endocarditis [J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 52:40-48.
- [23] 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 [J]. *Circulation*, 2005, 112(1):69-75.
- [24] di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(4):1069-1076.
- [25] Fosbol EL, Park LP, Chu VH, et al. The association between vegetation size and surgical treatment on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(27):2243-2251.
- [26] Mohanan S, Gopalan Nair R, Vellani H, et al. Baseline C-reactive protein levels and prognosis in patients with infective endocarditis: a prospective cohort study [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(Suppl 3):S43-S49.
- [27] Tascini C, Aimo A, Arzilli C, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of *S. aureus* infection and mortality in infective endocarditis [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 301:190-194.
- [28] Araujo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, et al. Cytokine signature in infective endocarditis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133631.
- [29] Bedet A, Razazi K, Boissier F, et al. Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators [J]. *Shock*, 2018, 49(6):641-648.
- [30] Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Usefulness of thrombocytopenia at admission as a prognostic marker in native valve left-sided infective endocarditis [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7):950-955.
- [31] van der Pol E, B ing AN, Gool EL, et al. Recent developments in the nomenclature, presence, isolation, detection and clinical impact of extracellular vesicles [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(1):48-56.
- [32] Guimar es J nior MH, Ferrari TCA, Teixeira-Carvalho A, et al. Cell-derived microvesicles in infective endocarditis: role in diagnosis and potential for risk stratification at hospital admission [J]. *J Infect*, 2019, 79(2):101-107.
- [33] Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23):2374-2382.
- [34] San S, Ravis E, Tessonier L, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(8):1031-1040.
- [35] Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality [J]. *JAMA*, 2003, 289(15):1933-1940.
- [36] Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, et al. Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(16):2016-2026.
- [37] Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(4):e003016.
- [38] Tleyjeh IM, Baddour LM. The potential impact of survivor treatment selection bias on the perceived efficacy of valve surgery in the treatment of infective endocarditis [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10):1392-1393.

收稿日期:2019-11-05