

儿童感染性心内膜炎的病原学及诊治进展

毛宇娇, 吴晓云*

重庆医科大学附属儿童医院心内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2021年12月4日; 录用日期: 2021年12月25日; 发布日期: 2022年1月6日

摘要

小儿感染性心内膜炎多见于有心脏基础疾病的儿童, 是由于病原感染引起的心内膜炎症病变, 可累及全身多系统, 临床表现复杂多样, 早期诊断困难, 住院时间长, 住院花费大, 有一定的死亡率, 血培养及超声心动图检查是诊断的重要依据, 现就儿童感染性心内膜炎的病原学及诊断治疗进展作如下综述, 为早期诊断、合理治疗提供思路。

关键词

感染性心内膜炎, 病原学, 血培养, 抗生素

Progress in Etiology, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis in Children

Yujiao Mao, Xiaoyun Wu*

Cardiovascular Medicine Department, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Dec. 4th, 2021; accepted: Dec. 25th, 2021; published: Jan. 6th, 2022

Abstract

Infective endocarditis in children is more common in children with heart diseases. It is an endocardial inflammatory lesion caused by pathogenic infection, which can involve multiple systems of

*通讯作者。

the whole body, complex and diverse clinical manifestations, difficult early diagnosis, long hospital stay, high hospitalization cost and a relatively high mortality rate. Blood culture and echocardiography are important basis for diagnosis. This paper reviews the etiology, diagnosis and treatment of infective endocarditis in children, so as to provide ideas for early diagnosis and reasonable treatment.

Keywords

Infective Endocarditis, Etiology, Blood Culture, Antibiotic

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

感染性心内膜炎(IE)是心脏内膜的感染性疾病,最常累及自身或人工置植的瓣膜,也可累及其他部位心内膜、大动脉内膜、心内或血管内植入物表面。儿童感染性心内膜炎多见于有心脏基础疾病的儿童,心力衰竭、感染失控、栓塞事件为三大主要并发症,并且由于致病微生物、基础疾病、诊治经过的差异,就诊时临床表现差异大,病原学也发生变迁,给疾病的诊断及治疗带来巨大挑战,尽早的病原学分析与规范合理治疗是改善预后的关键。

2. 病原学

引起感染的病原体以细菌最常见,也可以由真菌、病毒、立克次体、衣原体属、螺旋体等其他微生物引起,近年的研究发现,病原菌学发生了较大改变,在我国,仍以链球菌属为主要致病菌,但随着医疗相关感染如长期静脉置管、心脏人工材料植入的增多,金黄色葡萄球菌性心内膜炎增长较快,在发达国家已位居首位[1][2]。凝固酶阴性葡萄球菌感染、HACEK 菌组(嗜血杆菌、放线杆菌、人心杆菌、埃肯杆菌及 Kingella 杆菌)、真菌等少见病原体感染的患儿也有增加,病原菌的复杂化及耐药化给临床治疗带来了困难。

在近年来的国内外报道中,都以革兰阳性菌为儿童感染性心内膜炎的最常见菌种,且葡萄球菌 IE 的比例较前增高[3][4],相关研究指出相较于非金黄色葡萄球菌感染患儿,金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎较多见于无心脏基础疾病患儿,发生严重脓毒症、栓塞及神经系统并发症概率、住院病死率明显增高[5]。对于心脏赘生物病原菌培养及血培养耐药性研究表明,革兰阳性菌对万古霉素仍高度敏感,其中链球菌属对青霉素、万古霉素、利奈唑胺保持较高的敏感率,对克林霉素及红霉素敏感率低。而葡萄球菌属对青霉素耐药率较高,但对万古霉素、利奈唑胺仍保持较高的敏感率[6]。而对于革兰阴性菌,现有的药敏结果表明,包括假单胞菌属、苍白杆菌属对庆大霉素等氨基糖苷类及喹诺酮类敏感度较高,不动杆菌属对常用抗菌药物耐药率均较高[7][8]。真菌感染相关 IE 少见,但病死率高,在牙周微生物和感染性心内膜炎发生的临床相关性研究中发现,感染性心内膜炎患者牙菌斑中可培养出大量牙周微生物,可能与感染性心内膜炎发生存在关系。先天性心脏病儿童牙菌斑中白色念珠菌的含量高于正常儿童。口腔中的白色念珠菌,可能成为感染性心内膜炎的菌源之一,使先心病儿童成为感染心内膜炎的易感人群[9][10]。

3. 诊断

儿童 IE 目前国际上及诊断指南采用的标准为改良 Duke 标准[11][12],主要内容包括:

主要标准: 1) 两次血培养发现符合 IE 的典型微生物(草绿色链球菌, 牛链球菌, HACEK 组, 金黄色葡萄球菌; 社区获得性肠球菌, 且无原发病灶); 符合 IE 的微生物持续血培养阳性, 定义如下: 至少两次间隔 12 小时以上的血标本培养阳性; 3 次血培养均阳性, 或 ≥ 4 次血培养时大多数阳性(第一次和最后一次标本采取时间至少间隔 1 小时); 单次血培养伯纳特立克次体阳性或其免疫球蛋白 G (IgG) 抗体滴度大于 1:800。2) 心内膜受累证据, 即 IE 超声心动图表现阳性(人工瓣膜, 临床标准至少分级为“可疑 IE”, 或复杂 IE [瓣周脓肿]病人推荐经食管超声心动图; 其他病人首先检查经胸超声心动图), 定义如下: 摆动的心内团块, 位于反流血流喷射路径上的瓣膜或支撑结构上, 或位于植入材料上且没有其他解剖结构可以解释; 脓肿; 人工瓣膜新发生的部分裂开新发瓣膜反流(原有杂音的加重或改变不是充分标准)。

次要标准: 1) 易患体质, 易患 IE 的心脏病或静脉吸毒; 2) 发热, 体温 > 38 度; 3) 血管现象, 大动脉栓塞, 化脓性肺栓塞, 真菌性动脉瘤, 颅内出血, 结膜出血和 Janeway 损害; 4) 免疫现象: 肾小球肾炎, Osler's 结, Roth's 斑, 和类风湿因子; 6) 微生物学证据: 血培养阳性但不符合上述主要标准或活动性感染病原体血清学证据符合 IE。次要标准对于诊断无特异性, 缺乏主要指标时诊断 IE 需谨慎。

临床确诊需满足: 1) 主要标准 2 条; 2) 主要标准 1 条加次要标准 3 条; 3) 5 条次要标准。可疑感染性心内膜炎诊断包括: 1 条主要标准和 1 条次要标准或者 3 条次要标准。

病理学确诊标准: 赘生物、栓塞的赘生物或心内脓肿标本培养或组织学检查确认微生物; 病理学损害; 组织学检查确定的赘生物或心内脓肿表明活动性心内膜炎。

排除标准: 1) 其他更确定的诊断可以解释感染性心内膜炎表现; 2) 抗生素治疗 ≤ 4 天感染性心内膜炎综合征缓解; 3) 抗生素治疗 ≤ 4 天手术或尸检没有发现感染性心内膜炎的病理学证据; 4) 没有达到可疑感染性心内膜炎的诊断标准。

而我国应用 Duke 改良标准的诊断敏感性低于国外资料, 这与血培养阳性率低有关, 血培养前使用抗生素、血培养技术不完善是主要原因, 另外苛养菌对生长环境、营养要求较苛刻的细菌, 在普通环境中不能或难以生长。体外培养需添加特殊因子或其他营养成分, 以及细胞内微生物感染需血清学检查确定都是导致血培养阳性率低的原因。

2010 年由中华医学会儿科分会心血管学组、《中华儿科杂志》编辑委员会提出“儿童感染性心内膜炎诊断标准建议” [13]。国内标准相对于 Duke 改良标准, 增加了心内膜受累超声心动图征象和 2 项次要指标作为临床确诊条件, 并且增加次要指标: 原有的心脏杂音加重, 出现新的心脏杂音, 或心功能不全。在对国内患儿的研究中, 相较其他诊断标准, 国内标准明显提高了小儿 IE 临床诊断的敏感性和准确性, 更适合于我国小儿 IE 的诊断 [14]。

近年来随着辅助检查技术的发展, CT 在感染性心内膜的运用增多, CT 是诊断 IE 及其局部并发症的有效方法, 对于脓肿和假性动脉瘤的检出, CT 优于超声心动图。将这两种方法结合起来, 可提高脓肿/假性动脉瘤的诊断灵敏度, 在诊断赘生物、瓣叶穿孔及瓣周漏方面不优于超声心动图, 但在超声心动图不确定的情况下, CT 可作为一种有用的检查手段 [15]。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)可用于评估具有诊断挑战性的 IE 病例, 特别是人工瓣膜心内膜炎。它也有可能发现临床上相关的心外感染灶、恶性肿瘤和其他炎症来源, 可引导更合适的治疗方案和进行手术干预 [16]。在怀疑 IE 的患者中, 单光子发射计算机断层显像(SPECT/CT)产生较少数量的假阳性结果, 明显高于经胸超声心动图的诊断准确性、特异性。它有助于鉴别 IE 感染性和无菌性超声心动图病变, 在被改良杜克标准归类为“可能的 IE”类别中可减少误诊 [17]。鉴于 CT 相关检查技术在 IE 诊断中的运用, 2015 年欧洲心脏病学会(ESC)建议 [11]: 1) 心脏 CT 发现的瓣周病变应考虑为主要标准; 2) 疑似人工瓣膜感染性心内膜炎(PVE)时, ^{18}F -FDG PET/CT (仅适用于人工瓣膜植入 3 个月以上者)或放射标记白细胞 SPECT/CT 检查显示植入物周围炎症异常活跃, 应该考虑为主要标准; 3) 仅通过影像检查发现的近期栓塞事件或感染性动脉瘤(无症状事件), 应该考虑

为次要标准。

4. 治疗

4.1. 抗生素治疗

当 IE 诊断明确时, 抗生素治疗越早越好, 但如果患者生命体征平稳, 在开始经验性治疗之前, 可延迟抗生素使用, 等待血培养结果。

4.1.1. 血培养阴性

对于血培养阴性的患儿或疑似污染的非重症患者(即不存在多系统损害情况), 暂不予抗生素治疗 ≥ 48 小时, 等新血培养结果[12]。培养阴性感染性心内膜炎(IE)占全部病例的 7%~31%。宏基因组学有助于改善 IE 患者瓣膜手术的病原学诊断。16S 核糖体 DNA 基因聚合酶链反应(16S rDNA PCR)检测和鉴定心脏瓣膜组织中细菌核酸的频率明显高于单纯瓣膜培养。使用 16S rDNA 组织 PCR 进行分子诊断为 IE 的诊断提供了补充信息, 建议在外科心内膜炎中使用, 尤其是血培养阴性时[18] [19]。

4.1.2. 血培养阳性

1) 链球菌: 对青霉素 G 高度敏感($MBC \leq 0.1 \mu\text{g/ml}$), 应用青霉素 G 或头孢曲松; 重症患者可选择万古霉素。青霉素相对耐药, 应用青霉素 G 加庆大霉素; 2) 葡萄球菌: 对青霉素 G 敏感可选青霉素 G; 对青霉素 G 耐药, 应用耐酶青霉素 + 庆大霉素; 严重者应用万古霉素或一代头孢菌素[12]。国外一项研究表明头孢唑林治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎与抗过敏青霉素相比, 治疗的有效性和安全性无统计学差异[20]。对苯唑西林耐药(葡萄球菌选用万古霉素。万古霉素耐药或不耐受, 应用达托霉素[12]。达托霉素治疗已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 可替代万古霉素用于治疗成人 MRSA 感染 IE, 但是对于儿童和小婴儿而言, 药物剂量问题仍有待商榷[21]。国外一项研究发现, 以达托霉素为基础的氨基糖苷类抗生素联合治疗链球菌性心内膜炎与标准治疗相比, 有相似的疗效和明显降低的急性肾损伤(AKI)发生率[22]。一项针对达托霉素的回顾性研究发现, 表皮葡萄球菌达托霉素敏感性与替考拉宁耐药相关, 较高的替考拉宁 MIC 值可能提示表皮葡萄球菌对达托霉素治疗的耐药性[23]。消除肠球菌 IE 需要两种细胞抑制剂联合应用, 或 1 种细胞壁抑制剂与氨基糖苷类抗生素联合运用[11]。替考拉宁常被用于粪肠球菌感染性心内膜炎的延续治疗, 以防青霉素副作用, 或用于门诊患者, 在国外一项对比研究[24]发现: 替考拉宁方案对比标准方案对于肠球菌 IE 有更高的治愈率与更低的死亡率, 但需警惕在人工瓣膜心内膜炎中的复发风险。利奈唑胺可用于治疗万古霉素治疗失败革兰阳性球菌引起的 IE, 耐受性好; 组织渗透浓度高, 可用于 IE 合并中枢感染的患者; 口服吸收生物利用度 100%, 可用于院外序贯治疗[25]。3) 革兰阴性肠杆菌: 根据药敏选择; 4) HACEK 组: 头孢曲松、头孢噻肟或氨苄西林 - 舒巴坦; 5) 真菌念珠菌属, 曲霉菌属: 外科切除感染灶加两性霉素 B, 用或不用氟胞嘧啶; 两性霉素 B 后用咪唑类药物(如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑) [12]。

有相关研究表明克雷伯菌属感染性心内膜炎(IE)病例, 头孢菌素类、氨基糖苷类和碳青霉烯类是最常用的抗菌药物[26]。尽管非 HACEK 革兰阴性 IE 病死率高且性质复杂, 研究显示联合治疗或单药治疗患者 60 天菌血症复发、再入院或病死率无差异, 提示单药治疗可能导致相似的临床结局[27]。达巴万星是一种新型脂糖肽抗生素, 对革兰氏阳性病原体具有活性, 在国外已有用于成人感染性心内膜炎使用的报道[28]。

抗菌疗程: 至少 4 周, 通常 6~8 周, 人工瓣膜感染性心内膜炎、复杂病例、复发病例可能需要延长治疗时间。术后抗生素应用: 术后静脉应用敏感的抗生素治疗至血培养阴性后至 4~6 周, 对于植入人工瓣膜或真菌性心内膜炎患儿, 术后抗生素治疗可再适当延长 2~4 周左右。有研究表明, 除慢性血液透析

患者外,瓣膜手术后活动性IE患者静脉应用抗生素后辅助口服抗生素并不影响IE的整体生存和复发[29]。

4.2. 手术治疗

手术应彻底纠正心内畸形、清除感染病灶。存在瓣膜损害的患儿,由于右心系统的压力较低,人工瓣膜置换后易发生血栓,右心系统IE应尽可能行瓣膜成形术;左心系统瓣膜承受的压力较高,瓣膜成形往往远期效果不佳,故通常需行瓣膜置换;由于植入较小的人工瓣可能随生长发育需再次换瓣,手术风险大,因此瓣膜置换必须慎重[30]。目前瓣膜成形技术逐渐成熟,自体心包瓣叶的重建技术为治疗瓣膜修复提供了有效的新方法。治疗复杂的主动脉瓣膜病变,结合应用Kyorin-coagulator、Perceval无缝合瓣膜等新辅助技术,可为不适宜传统手术治疗或治疗效果不佳的患者提供更多新的选择方案,提高治疗效果[31]。

治愈标准:在抗生素疗程结束后,患者自觉症状缓解或消失,无发热,检查脾脏缩小,红细胞和血红蛋白逐渐上升。感染指标恢复正常。超声心动图检查可见原本存在于心内的赘生物缩小甚至消失。在停用抗生素治疗第1、2、6周时,血培养阴性,若行手术治疗,术后患者恢复正常的血流动力学,心功能得到改善。超声心动图提示术后1周和停用抗生素之后,心内畸形矫正良好,心脏瓣膜功能良好,则提示IE治愈。

预防:即使存在高风险也限制IE预防性使用抗生素,高危病例在接受涉及牙科操作时可预防性使用抗生素,可在术前应用阿莫西林或氨苄西林,过敏者可用克林霉素。青紫型先天性心脏病患儿建议特殊牙周保护。英国NHS于2016年5月出版了《儿科先天性心脏病标准与规范》(PCHDSS),是第一个包含口腔健康部分的心脏病学标准,阐述了对先天性心脏病这一IE高危人群的牙科管理。PCHDSS牙科部分强调了心内科、初级保健和儿童牙科之间协作工作的重要性[32]。

5. 总结

综上所述,儿童IE是一种严重感染性疾病,现病原菌仍以革兰阳性菌占绝大多数,其余病原菌也有增多的趋势,现在国际通用诊断标准为Duke改良标准,我国血培养阳性率低,“儿童感染性心内膜炎诊断标准建议”(国内标准)可能更适合我国儿童IE的诊断,心脏CT阳性被考虑纳入IE诊断标准。血培养结果是指导抗生素治疗的关键,抗生素类型与疗程的选择需结合当地抗生素使用及耐药情况、患儿感染严重程度、有无假体瓣膜置换等多方面进行权衡,手术清除赘生物是儿童IE预后的保护因素,早期发现及规范的抗感染治疗,多学科团队合作,选择合适的手术时机,合理的手术方案,可取得良好的治疗效果[33]。

参考文献

- [1] Sélégnny, M., et al. (2021) Infective Endocarditis in Children: A 10-Year Multicentric Study. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 13, 300-301. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2021.06.051>
- [2] 袁祖亮, 王文静, 蔡仁田, 朱丽莹, 陶臻. 感染性心内膜炎的前驱感染症状与病原菌分布特征及转归分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(7): 818-821.
- [3] 王姝, 冯斌, 陈杰华, 郑跃杰. 儿童感染性心内膜炎临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 792-794.
- [4] 金字婷, 杨颖, 华春珍. 儿童感染性心内膜炎 35 例分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(1): 10-12.
- [5] 徐欣怡, 郭颖, 刘廷亮, 傅立军, 沈捷, 章旭, 吴近近, 高伟, 李奋, 黄美容. 儿童金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019(22): 1707-1710.
- [6] 石秀梅, 刘妍, 宋曼, 朱光发. 先天性心脏病合并感染性心内膜炎的临床特点及病原学分析[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(8): 809-812.

- [7] 黄毅婷, 卢贞, 蒋婷婷. 感染性心内膜炎患者病原菌分布及抗感染治疗方案分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(9): 112-114.
- [8] 赵娟, 李艳明, 刘宁, 晏群, 刘青霞, 李虹玲, 刘文恩. 感染性心内膜炎患者心脏赘生物培养病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(6): 485-489.
- [9] 王媛媛, 马威, 吴晓蕾. 牙周微生物与感染性心内膜炎发生相关性研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(6): 355-357.
- [10] 张琳, 黄晓旭, 赵玮. 先天性心脏病儿童牙菌斑中白色念珠菌的携带情况[J]. 临床口腔医学杂志, 2014, 30(6): 326-328.
- [11] Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., *et al.* (2015) 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). *European Heart Journal*, **36**, 3075-3128.
- [12] Baltimore, R.S., Gewitz, M., Baddour, L.M., *et al.* (2015) Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **132**, 1487-1515. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000298>
- [13] 中华医学会儿科分会心血管学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童感染性心内膜炎诊断标准建议[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(12): 913-915.
- [14] 王琪, 司辉, 聂娜娜, 锡洪敏, 李自普. 小儿感染性心内膜炎 4 种诊断标准诊断价值的比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013(7): 530-534.
- [15] Hryniewiecki, T., *et al.* (2019) The Usefulness of Cardiac CT in the Diagnosis of Perivalvular Complications in Patients with Infective Endocarditis. *European Radiology*, **29**, 4368-4376. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5965-2>
- [16] Mahmood, M., *et al.* (2019) Meta-Analysis of 18F-FDG PET/CT in the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Journal of Nuclear Cardiology*, **26**, 922-935. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1092-8>
- [17] Holcman, K., *et al.* (2019) 99mTc-HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT and Transthoracic Echocardiography Diagnostic Value in Infective Endocarditis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **35**, 749-758. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1487-x>
- [18] Vanesa, A.V., *et al.* (2021) 16S rDNA PCR for the Aetiological Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Infection*, **6**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01690-x>
- [19] Raquel, R.G., *et al.* (2021) Evaluation of 16S rDNA Heart Tissue PCR as a Complement to Blood Cultures for the Routine Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Diagnostics*, **11**, 1372-1372. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081372>
- [20] Lefèvre, B., *et al.* (2021) Antistaphylococcal Penicillins vs. Cefazolin in the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis: A Quasi-Experimental Monocentre Study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **40**, 2605-2616. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04313-3>
- [21] Karageorgos, S.A., Miligkos, M., Dakoutrou, M., *et al.* (2016) Clinical Effectiveness, Safety Profile, and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Patients: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **5**, e446-e457. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw048>
- [22] Carlo, P., *et al.* (2021) Daptomycin-Based Aminoglycoside-Sparing Therapy for Streptococcal Endocarditis: A Retrospective Multicenter Study. *Journal of Chemotherapy*, **33**, 435-439. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1838830>
- [23] Watanabe, S., *et al.* (2019) Association between Daptomycin Susceptibility and Teicoplanin Resistance in *Staphylococcus epidermidis*. *Scientific Reports*, **9**, 1223-1238. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55149-z>
- [24] De Nadaï, T., *et al.* (2019) Efficacy of Teicoplanin Monotherapy Following Initial Standard Therapy in *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Retrospective Cohort Study. *Infection*, **47**, 463-469. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01290-w>
- [25] 徐欣怡, 黄美容, 郭颖, 刘廷亮, 傅立军, 章旭, 吴近近, 高伟, 李奋, 沈捷. 利奈唑胺治疗儿童感染性心内膜炎 29 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(13): 982-985.
- [26] Ioannou, P., Miliara, E., Baliou, S. and Kofteridis, D.P. (2021) Infective Endocarditis by *Klebsiella* Species: A Systematic Review. *Journal of Chemotherapy*, **33**, 365-374. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1888025>
- [27] Lorenz, A., Sobhanie, M.M.E., Orzel, L., Coe, K. and Wardlow, L. (2021) Clinical Outcomes of Combination versus Monotherapy for Gram Negative Non-HACEK Infective Endocarditis. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, **101**, Article ID: 115504. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504>
- [28] Guleri, A., *et al.* (2021) Use of Dalbavancin in Infective Endocarditis: A Case Series. *JAC-Antimicrobial Resistance*, **3**,

- dlab099. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab099>
- [29] Suzuki, K., *et al.* (2021) The Effect of Adjunctive Antibiotic Oral Therapy on the Recurrence of Infective Endocarditis after Valve Surgeries. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **33**, 691-698. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.09.030>
- [30] 张文斌, 向道康, 刘秀伦, 高鲁方, 李业涛. 儿童先天性心脏病合并感染性心内膜炎的外科治疗[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(9): 74-75+77.
- [31] 雷浩, 成尚霖, 尚斌, 马捷. 感染性心内膜炎外科治疗进展[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(5): 265-269.
- [32] Hughes, S., *et al.* (2019) The Dental Management of Children with Congenital Heart Disease Following the Publication of Paediatric Congenital Heart Disease Standards and Specifications. *British Dental Journal*, **226**, 447-452. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0094-0>
- [33] Volk, L., *et al.* (2019) Early and Intermediate Outcomes for Surgical Management of Infective Endocarditis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **14**, 882-893. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-1029-1>