

儿童感染性心内膜炎的诊疗进展

杜雪, 张蕾, 刘晓燕*

重庆医科大学附属儿童医院心血管科, 重庆

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

感染性心内膜炎(Infective endocarditis, IE)是指心内膜的感染性炎症,是一种少见但病死率较高的疾病。发热是本病最主要的临床表现,儿童IE最常见的危险因素是先天性心脏病及心脏操作,但近年来心脏结构正常的IE患者比例较前有所升高。IE的病原组成中以革兰阳性球菌占绝对优势,最常见的是葡萄球菌及草绿色链球菌。改良Duke标准是诊断IE的金标准,新的检查手段的应用进一步提高了诊断敏感性及准确性。早期手术的安全性和有效性受到肯定。IE的预防策略是针对高危患者进行抗生素预防,具体方案以及预防效果待进一步验证。

关键词

感染性心内膜炎, 诊断, 治疗, 预防

Progress of Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis in Children

Xue Du, Lei Zhang, Xiaoyan Liu*

Department of Cardiology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 14th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

Infective endocarditis (IE) is an infectious inflammation of the endocardium and is a rare but highly morbid disease with a high mortality rate. Fever is the predominant clinical manifestation of the disease. The most common risk factors in pediatric patients are congenital heart disease and cardiac manipulation. Patients with IE with previously normal cardiac structures have increased in recent years. The dominant pathogen of IE is gram-positive cocci, the most common of which are *Staphy-*

*通讯作者 Email: lxyly65@163.com

lococcus aureus and *Streptococcus viridans*. The gold standard for the diagnosis of IE is the modified Duke's criteria, which based on clinical manifestations and laboratory tests. In recent years, the applications of new methods also helped a lot in the early diagnosis and treatment of IE. The safety and efficacy of early surgery have been confirmed. At present, the prevention strategy of IE is antibiotic prophylaxis that only for high-risk patients, and the specific plan and the effect of prevention are still debatable and validated.

Keywords

Infective Endocarditis, Diagnose, Treatment, Prevention

Copyright © 2023 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(Infective Endocarditis, IE)是指心脏瓣膜、心脏或大血管内膜的感染性炎症, 常见病原为细菌、真菌、立克次体等。临床常表现为发热(89%), 肝脾肿大、心脏杂音改变及皮肤瘀斑瘀点等, 常见并发症为心功能不全(45%)、血管栓塞(22%)等[1]。IE 在儿童群体中的年发病率约为 3~10/10 万, 男女患病率相当, 总病死率为 15%~30% [2], 是一种较少见但威胁生命安全的疾病。由于缺乏循证学证据, IE 相关诊疗仍主要基于专家共识。本综述就 IE 的发病机制、诊断、治疗与预防方面的一些进展进行讨论。

2. 发病机制

儿童 IE 最主要的危险因素是先天性心脏病。某些类型的先天性心脏病使血液在心腔内流动时产生湍流, 容易造成内皮细胞受损, 这些损伤为血小板和纤维蛋白原沉积在内皮表面上创造了有利条件, 可导致无菌性血栓性心内膜炎(Nonbacterial Thrombotic Endocarditis, NBTE)的发生。其中, 最易并发 IE 的先天性心脏病类型为室间隔缺损、法洛四联症、动脉导管未闭等[1] [3], 而卵圆孔未闭、轻微的肺动脉分支狭窄等则不会增加患 IE 的几率[4]。除了先天性心脏病, 危险因素还包括心脏手术、心内置入物(起搏器、人工瓣膜等)以及长期使用中心静脉置管等, Li 等的研究表明, 先天性心脏病患儿在使用中心静脉导管(CVC)、心导管检查、心脏直视手术、瓣膜手术和分流手术后的 6 个月内患 IE 的风险明显提高($P < 0.001$) [3]。

NBTE 形成后, 经由侵入性手术后的短暂性菌血症带入机体的细菌附着于其上或正常的心内膜上并繁殖, 形成赘生物、造成瓣膜破坏、瓣周脓肿或假性动脉瘤等[5] [6]。此外, 多数 IE 患者血液中存在高浓度的免疫复合物及类风湿因子, 结合 Osler 结节、Roth 斑、肾小球肾炎等免疫学表现, 提示病原微生物在体内引的免疫反应也在 IE 的发病过程中起到重要作用。

近年来无基础心脏疾病的儿童患 IE 的比例有所升高(12%~26%) [7] [8], 多数是早产新生儿或某些慢性病患者。与伴有先天性心脏病的患儿相比, 该类患儿产生症状 - 确诊时间明显延长(分别为 18 天、31 天), 且由于诊断延迟, 他们可能更需要手术治疗[9], 因此, 当既往健康的儿童长期发热、贫血和出现心脏杂音时, 均应提高对 IE 的警惕并进行相关检查。

3. 病原学

导致儿童 IE 的最主要病原菌为革兰氏阳性球菌, 包括草绿色链球菌(如血链球菌、结肠炎链球菌组、

变形链球菌)、葡萄球菌(如金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌)、 β -溶血性链球菌和肠球菌等[4]。一项纳入了 105 项研究、33,214 例全年龄段 IE 患者数据的全球性系统回顾中,超过半数(54.3%)研究中检出最多的菌种是金黄色葡萄球菌,占有病例的 45.4%;儿童队列中最常见的菌种依次为金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、白色念珠菌以及肠球菌[10]。Shipra 等统计了 2000~2010 年期间美国 IE 患儿病原体种类后发现,葡萄球菌最为常见(43.1%),其次是链球菌(39.5%) [11]。另一项统计了近 30 余年中国 IE 患儿检出病原的研究有类似发现:最常见的病原为革兰氏阳性球菌(87%),其中金黄色葡萄球菌占 31%,草绿色链球菌占 19%,革兰氏阴性菌为(9%),真菌为 5% [12]。

草绿色链球菌在有心脏基础疾病的患者中最为常见(32.7%) [11],而婴儿和既往心脏结构正常的患儿发生 IE 时,病原菌常为金黄色葡萄球菌,且多累及主动脉瓣、二尖瓣[13],金黄色葡萄球菌对瓣膜的破坏性较草绿色链球菌更强,故需手术治疗的概率更高[14]。近年随着先天性心脏病矫治手术的发展,使更多的复杂先天性心脏病患儿生存时间得以延长,新型心内置入材料的广泛应用,以及经血管的创伤性检查及治疗增加,可能是金黄色葡萄球菌感染 IE 增多的原因[15]。

真菌性心内膜炎发生率远低于细菌性心内膜炎,约占总 IE 发病率的 1.1%。多发生于婴儿,病死率较高,高危因素是早产、先天性心脏病、中心静脉置管、全胃肠外营养、长期使用广谱抗生素以及使用血管补片等心内置入物进行先天性心脏病的矫正手术[16]。

4. 诊断方法

IE 的诊断依赖于临床表现和实验室检查,目前临床诊断的金标准是改良 Duke 诊断标准,包括 2 项主要标准,5 项次要标准。符合 2 项主要指标,或 1 项主要指标加 3 项次要指标,或 5 项次要指标即可临床确诊 IE,具有较好的特异性及敏感性[17]。

主要标准: A) 血培养阳性: 1) 两次血培养培养出 IE 典型微生物。如草绿色链球菌、HACEK 组[(嗜血杆菌(H)、放线杆菌属(A)人心肝菌属(C)、艾肯菌属(E)、金氏杆菌属(K)]、金黄色葡萄球菌、社区获得性肠球菌等; 2) 持续血培养阳性检出同一 IE 致病微生物,定义如下: 即①血培养阳性 ≥ 2 次(间隔时间 > 12 小时); ②所有 3 次或 ≥ 4 次血培养中大部分为阳性(第一个和最后一个样本采取时间至少间隔 1 小时) ③单次贝氏氏克次体血培养阳性或第 1 相 IgG 抗体滴度 $> 1:800$ 。 B) 心内膜受累证据: 1) 超声心动图阳性发现: ①在瓣膜或附件、血液反流处或在心内植入材料上的赘生物形成,而其他解剖学因素不能解释; ②心脏脓肿; ③人工瓣膜有新的部分裂开; 2) 新的瓣膜反流(原有心脏杂音增强或出现新的心脏杂音)。

次要标准: 1) 易感人群: 有基础心脏疾病或静脉药物滥用者; 2) 发热: 体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$; 3) 血管征象: 主要动脉栓塞,化脓性肺栓塞,颅内出血,结膜出血,Janeway 斑点; 4) 免疫学征象: 肾小球肾炎,Osler 结, Roth 斑, 类风湿因子阳性等; 5) 微生物证据: 血培养阳性但未满足主要标准,或与 IE 相符的活动性感染的血清学证据(排除单次凝固酶阴性葡萄球菌和不引起心内膜炎微生物阳性的结果)。

5. 辅助检查

5.1. 病原学检查

5.1.1. 传统培养技术: 血培养、手术切除物培养等

反复多次血培养对于 IE 的诊断有重要意义。对不明原因发热及心脏病理性杂音,有心脏病史或心内膜炎病史的患儿,都应进行血培养。第 1 天应行 3 个不同部位的血培养,如第 2 天没有阳性预报,则再行 2~3 次或以上血培养。对于非急性起病且血培养为阴性的患儿,在病情允许的前提下,可考虑停用抗生素药物 48 小时或更长时间后再行血培养,以确定 IE 的病原。若起病急骤,则应尽快在不同部位取 2 组血培养,至少 1 小时后进行第 3 次血培养,并立即开始经验性治疗[6]。而对手术切除的赘生物或瓣膜

组织等样本进行培养则有助于明确血培养阴性 IE 的病原体, 因为尽管术前已接受抗生素治疗, 细菌仍可能在感染的瓣膜中停留数周之久[18]。

5.1.2. 分子和蛋白质组学技术: 血液病原宏基因检测、手术切除组织病原基因检测等

此方法受抗菌药物使用影响小, 同时具有快速、灵敏、高效的优点。某些病原特异性实时 PCR 和蛋白组学测定, 除了可以鉴别病原种类, 还可快速检测出耐药性相关基因(例如金黄色葡萄球菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的 *mecA* 基因) [19], 尤其适用于血培养阴性、生长慢、鉴别困难、符合手术指征的 IE, 有助于指导术后抗菌药物的应用并提高治愈率。Reza 等人对 12 项有关分子生物学在成人 IE 病原体检测中应用的研究进行分析后发现, PCR 和实时荧光定量 PCR 检测病原阳性率高于血液和手术切除物组织培养, 其中直接对手术切除组织进行 PCR 检测的敏感性及其特异性均较高[18]。

血培养阳性率在不同地区及医疗机构中差异很大, 阴性率在 5%~70%之间, 发展中国家的血培养阴性率高于发达国家, 可能与采样前已使用抗生素、微生物培养技术相对落后或需特殊培养条件的特殊病原体(厌氧菌、支原体、真菌等)有关。对血液直接进行病原 PCR 检测或对切除组织进行分子检测以确定病原是提高病原学检出率的一种行之有效的方法[20], 进一步开发和运用敏感而准确的检查方法以早期明确病因及指导治疗非常必要。

5.2. 影像学检查

超声心动图在 IE 的诊断和管理中起着关键作用, 其他成像技术, 如多层计算机断层扫描(Multislice computed tomography, MSCT)、正电子发射断层显像-X 线计算机断层成像仪(PET-CT)可能为提高检出率提供帮助。

5.2.1. 经胸超声心动图(Transthoracic Echocardiogram, TTE)

具有经济、高效、无创的优点, 可以快速检出赘生物及并发症。多数情况下 TTE 可以达到检出病变的目的, 对指导临床诊断、治疗和判断预后具有重要的临床价值。

5.2.2. 经食道超声心动图(Transesophageal Echocardiography, TEE)

TEE 对赘生物检出率接近 90% [21], 对人工瓣膜感染或瓣周脓肿、瘘道的诊断明显优于 TTE, 更推荐用于主动脉根部脓肿、人工瓣膜相关 IE、胸壁畸形或肥胖的患儿[15]。

5.2.3. MSCT

MSCT 可用于检测心脏脓肿或假性动脉瘤, 并且在提供瓣膜周围扩张的范围和程度方面的信息具有优势, 可显示假性动脉瘤、脓肿和瘘管的解剖结构。其准确性及敏感性与 TEE 无显著差异[5]。增强 MSCT 还可对 IE 合并的脾脏和其他部位脓肿予以清晰显示[6]。

5.2.4. 核医学成像

PET-CT 以 18F-氟脱氧葡萄糖(18F-FDG)为造影剂, 利用感染性、炎性病灶代谢活性增高、对造影剂摄取增多的特性来更好地显示病变, 对疑似病例或有心内置入物的 IE 病例诊断有较大价值[17] [22] [23], 也有助于检测出周围栓塞和转移性感染事件的发生[6]。

6. 治疗

抗感染和手术治疗是 IE 治疗中最为重要的部分, 决定预后。2014 年美国心脏协会(AHA)、2015 年欧洲心脏病学会(ESC)指南中均提出需要建立“心内膜炎团队”, 团队中需包括心内科专家、感染科专家、心外科专家、神经科专家、微生物学专家以及重症医学科专家, 另外还需要超声、放射以及麻醉科的支持[6] [17]。

6.1. 抗生素治疗

IE 的抗生素治疗需采用杀菌剂而非抑菌剂。存在于赘生物和生物膜中的病原微生物具有生长缓慢、对抗生素的杀菌作用耐受性强的特点，需延长治疗周期以彻底清除[6]。因此治疗原则是早期、足剂量、足疗程、选用敏感的杀菌剂。一般来说，联合静脉治疗比单药治疗更好，可以减少耐药性的出现，并提供协同抗菌活性。推荐的抗生素治疗疗程为至少 4 周，通常为 4~6 周，具体疗程因病原种类及是否有人工瓣膜而异，且治疗中重复进行血培养检查直到培养结果为阴性有助于评价抗菌治疗效果。

2015 年美国心脏协会(AHA)儿童 IE 指南推荐抗生素的方案主要根据病原体结果、是否为人工瓣膜、瓣膜植入术后的时间、是否为导管相关性 IE 等因素确定：葡萄球菌属中金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌选用利福平联合青霉素 G 或耐青霉素酶的青霉素(如苯唑西林)，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)选用利福平联合万古霉素，万古霉素耐药或不耐受者选用达托霉素，若有人工瓣膜则需在前 2 周加用庆大霉素。链球菌属中绝大多数草绿色链球菌和非肠球菌选用青霉素 G 或头孢曲松，肠球菌选用庆大霉素联合青霉素 G 或氨苄青霉素。革兰氏阴性肠杆菌根据药敏选用三代或四代头孢联合氨基糖苷类；HACEK 组选用头孢曲松、头孢噻肟或氨苄西林舒巴坦；真菌需手术切除病灶并选用两性霉素 B(加或不加氟胞嘧啶)，不能手术者选用两性霉素 B 联合氟康唑、伊曲康唑或伏立康唑。当病原体未知时，若为自体瓣膜或人工瓣膜术后 > 1 年的，选用氨苄西林舒巴坦联合庆大霉素(加或不加万古霉素)，人工瓣膜 IE 则加用利福平；血管导管相关 IE 或人工瓣膜术后 ≤ 1 年的，有人工瓣膜者选用万古霉素联合利福平，无人工瓣膜者选用万古霉素联合庆大霉素[24]。

现如今平衡疗效与长期住院风险的重要性越来越被重视，成人 IE 治疗也进行了减少住院时间的尝试，或可为儿童 IE 治疗提供新思路：例如在特定病原感染(如口腔链球菌、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌)且无明显并发症的病例中短期使用抗生素治疗(2 周)；在早期静脉用药后转为生物利用度高的口服抗生素治疗、家庭或门诊肠外抗生素治疗等[25]。

6.2. 手术治疗

附着在赘生物上的病原会刺激纤维蛋白和血小板在其表面的进一步沉积，在躲避了人体免疫防御机制的同时得以快速增殖，绝大多数赘生物成熟后新陈代谢会相对减慢，因此抗生素的抗菌效果也相应的变差，需要手术去除赘生物。

关于手术风险的报道，不同中心的数据存在差异，但均显示手术死亡率较低(5%)，长期生存率高、复发率低，1 年、5 年、25 年生存率分别约为 98%、90%和 80%，25 年无复发率约为 95%，但 25 年内再手术率较高(45%)。手术死亡的主要危险因素有：年龄、人工瓣膜、凝固酶阴性葡萄球菌感染、抗菌药物使用时程长、休克、主动脉瓣膜置换[13][14]。

早期手术一般指初次住院期间或诊断 IE 后 30 天内进行的手术。早期手术可以降低院内死亡率，此外手术死亡率、术后发生化脓性栓塞、复发的概率也有降低，故推荐早期手术[14]。但手术的最佳时机仍不清楚，尚需更多研究。现行的多中心建议在手术的适应症、手术时机的选择及手术强度方面有差异，对小儿 IE 的手术管理的建议大多是专家对成人 IE 管理的建议的延伸，一般推荐将充血性心力衰竭、进行性瓣膜功能障碍和栓塞现象作为手术的主要适应证[17]。

7. 预防

7.1. 抗生素预防

基于抗生素预防的不良事件、费用等综合因素，预防策略发生改变，欧洲心脏病学会(ESC)推荐抗生

素预防仅用于高风险人群: 1) 有任何人工瓣膜的患者, 或有任何人工材料用于心脏瓣膜修复的患者; 2) 既往有 IE 发作史的患者; 3) 未经治疗的青紫型先天性心脏病患者和术后有姑息性分流、导管或其他置入物的先天性心脏病患者[6]。美国心脏协会(AHA)建议对发生心脏瓣膜病的心脏移植受者进行预防[17], 而不论是否采用抗生素预防, 中危患者和高危患者都应该提高对牙科和皮肤卫生的关注度。

7.1.1. 牙科操作的抗生素预防

既往认为黏膜表面富于内生菌群, 所以黏膜的破损, 尤其是牙龈、咽喉、消化道等处的黏膜破损很容易使长期存在于此的病原微生物短暂入血, 增加患 IE 的风险。但近年来, 并没有充分的证据表明由呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道、皮肤或肌肉骨骼等手术导致的菌血症会导致 IE 的发生[26], 且目前还没有关于抗生素预防对牙科手术疗效的前瞻性随机试验发表[27]。因此 2015 年欧洲心脏病学会(ESC)指南推荐抗生素预防只限于高风险人群针对牙龈、根尖周区域或穿孔的口腔黏膜的牙科操作; 对于非牙科操作, 不建议使用系统性的抗生素预防, 只有在有明确感染的情况下进行侵入性手术时(例如脓肿引流等), 才需要使用抗生素以预防 IE 的发生[6]。此外有 IE 病史的患者再次发生 IE 时, 并发心衰风险更大, 对心脏瓣膜置换的需求增加且死亡率更高, 建议这些患者进行牙科操作时使用抗生素预防[27]。

7.1.2. 心脏手术的抗生素预防

包括心脏介入手术及心脏开放性手术, 患儿经历这些手术后 6 个月内患 IE 风险增加, 主要与人工材料及心血管设备的植入有关, 其中分流手术与增加 IE 风险的相关性最高[3] [24] [28]。手术、血管导管、静脉营养的使用和在重症监护室住院时间长等因素可能是 IE 发生的重要危险因素。因此加强围手术期抗生素预防以及后续预防管理可能对减少此类因素相关的 IE 有积极作用[29]。

由于 IE 是一种少见但致命的疾病, 绝大多数 IE 患儿都有明确的高危因素, 因此探索一种行之有效的预防方案对于 IE 的控制有极为重要的作用, 目前抗生素预防的具体方案以及预防效果仍待进一步验证。

参考文献

- [1] Lalani, T., Cabell, C.H., Benjamin, D.K., *et al.* (2010) Analysis of the Impact of Early Surgery on In-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. *Circulation*, **121**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488>
- [2] Liang, F., Song, B., Liu, R., *et al.* (2016) Optimal Timing for Early Surgery in Infective Endocarditis: A Meta-Analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **22**, 336-345. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv368>
- [3] Sun, L.-C., Lai, C.-C., Wang, C.-Y., *et al.* (2017) Risk Factors for Infective Endocarditis in Children with Congenital Heart Diseases—A Nationwide Population-Based Case Control Study. *International Journal of Cardiology*, **248**, 126-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.009>
- [4] Baddour, L.M., Wilson, W.R., Bayer, A.S., *et al.* (2015) Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **132**, 1435-1486. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>
- [5] Koo, H.J., Yang, D.H., Kang, J., *et al.* (2018) Demonstration of Infective Endocarditis by Cardiac CT and Transoesophageal Echocardiography: Comparison with Intra-Operative Findings. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, **19**, 199-207. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex010>
- [6] 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- [7] Rosenthal, L.B., Feja, K.N., Levasseur, S.M., *et al.* (2010) The Changing Epidemiology of Pediatric Endocarditis at a Children's Hospital over Seven Decades. *Pediatric Cardiology*, **31**, 813-820. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9709-6>
- [8] Day, M.D., Gauvreau, K., Shulman, S. and Newburger, J.W. (2009) Characteristics of Children Hospitalized with Infective Endocarditis. *Circulation*, **119**, 865-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798751>

- [9] Lin, Y.-T., Hsieh, K.-S., Chen, Y.-S., *et al.* (2013) Infective Endocarditis in Children without Underlying Heart Disease. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **46**, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.05.001>
- [10] Vogkou, C.T., Vlachogiannis, N.I., Palaiodimos, L. and Kousoulis, A.A. (2016) The Causative Agents in Infective Endocarditis: A Systematic Review Comprising 33,214 Cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **35**, 1227-1245. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2660-6>
- [11] Gupta, S., Sakhuja, A., McGrath, E. and Asmar, B. (2017) Trends, Microbiology, and Outcomes of Infective Endocarditis in Children during 2000-2010 in the United States. *Congenital Heart Disease*, **12**, 196-201. <https://doi.org/10.1111/chd.12425>
- [12] 胡茜. 中国儿童感染性心内膜炎的 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [13] Khoo, B., Buratto, E., Fricke, T.A., *et al.* (2019) Outcomes of Surgery for Infective Endocarditis in Children: A 30-Year Experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **158**, 1399-1409. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.06.024>
- [14] Shamszad, P., Khan, M.S., Rossano, J.W. and Fraser Jr., C.D. (2013) Early Surgical Therapy of Infective Endocarditis in Children: A 15-Year Experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **146**, 506-511. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.001>
- [15] 伍婷, 陈娇, 刘丹, 等. 儿童感染性心内膜炎临床与超声心动图特点[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2019, 15(6): 676-680.
- [16] Millar, B.C., Jugo, J. and Moore, J.E. (2005) Fungal Endocarditis in Neonates and Children. *Pediatric Cardiology*, **26**, 517-536. <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0831-1>
- [17] Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., *et al.* (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, e57-e185. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.536>
- [18] Faraji, R., Behjati-Ardakani, M., Moshtaghioun, S.M., *et al.* (2018) The Diagnosis of Microorganism Involved in Infective Endocarditis (IE) by Polymerase Chain Reaction (PCR) and Real-Time PCR: A Systematic Review. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **34**, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.09.011>
- [19] Moore, J.E., Millar, B.C., Yongmin, X., *et al.* (2001) A Rapid Molecular Assay for the Detection of Antibiotic Resistance Determinants in Causal Agents of Infective Endocarditis. *Journal of Applied Microbiology*, **90**, 719-726. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01324.x>
- [20] Lamas, C.C., Fournier, P.-E., Zappa, M., *et al.* (2016) Diagnosis of Blood Culture-Negative Endocarditis and Clinical Comparison between Blood Culture-Negative and Blood Culture-Positive Cases. *Infection*, **44**, 459-466. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0863-x>
- [21] 陈树宝. “儿童感染性心内膜炎诊断标准建议”的解读[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(8): 622-624.
- [22] Meyer, Z., Fischer, M., Koerfer, J., *et al.* (2016) The Role of FDG-PET-CT in Pediatric Cardiac Patients and Patients with Congenital Heart Defects. *International Journal of Cardiology*, **220**, 656-660. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.109>
- [23] ten Hove, D., Slart, R., Sinha, B., Glaudemans, A.W.J.M. and Budde, R.P.J. (2021) ¹⁸F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis: Indications and Approaches for Standardization. *Current Cardiology Reports*, **23**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01542-y>
- [24] 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>
- [25] Cahill, T.J., Baddour, L.M., Habib, G., *et al.* (2017) Challenges in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 325-344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.066>
- [26] Glenny, A.-M., Oliver, R., Roberts, G.J., Hooper, L. and Worthington, H.V. (2013) Antibiotics for the Prophylaxis of Bacterial Endocarditis in Dentistry. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, Article ID: CD003813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003813.pub4>
- [27] Wilson, W.R., Gewitz, M., Lockhar, P.B., *et al.* (2021) Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **143**, e963-e978. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
- [28] Morris, C.D., Reller, M.D. and Menashe, V.D. (1998) Thirty-Year Incidence of Infective Endocarditis after Surgery for Congenital Heart Defect. *JAMA*, **279**, 599-603. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.599>
- [29] Weber, R., Berger, C., Balmer, C., *et al.* (2008) Interventions Using Foreign Material to Treat Congenital Heart Disease in Children Increase the Risk for Infective Endocarditis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **27**, 544-550. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181690374>