

植入型心脏电子装置无症状囊袋感染的危险因素、预后与炎症因子预测价值的分析

崔文¹, 刘俊鹏², 高旭², 王志蕾², 金鑫², 吴素娟², 林高峰³, 佟佳宾², 杨杰孚², 邹彤^{2*}

¹中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院心内科, 北京

²卫生部北京医院心内科电生理室, 北京

³北京协和医学院研究生院, 北京

Email: zoutong2001@163.com

收稿日期: 2021年1月25日; 录用日期: 2021年2月9日; 发布日期: 2021年2月26日

摘要

目的: 将心脏植入电子装置(cardiac implantable electronic device, CIED)囊袋微生物培养阳性但却不合并任何临床症状(囊袋周围皮肤出现红肿热痛、破溃、化脓等症状可以确诊囊袋感染或CIED相关的感染性心内膜炎)的情况定义为无症状囊袋感染, 即亚临床囊袋感染。本研究旨在探索无症状囊袋感染的危险因素、预后以及炎症因子水平与无症状CIED囊袋感染之间的关系, 寻求早期识别亚临床囊袋感染的方法。方法: 连续入选2011年1月至2014年10月在卫生部北京医院及阜外医院行CIED的患者一共179例(排除临床确诊囊袋感染或植入性心脏电子装置相关感染性心内膜炎患者), 留取血培养和囊袋组织培养, 收集相关临床资料, 相关结果进行单因素及多因素回归分析。并对病人进行为期60个月的随访。在上述病人中随机抽取108例行5种炎症因子(CRP、IL-1、IL-6、MCP、PCT)测定, 分析其中囊袋培养阴性组与囊袋培养阳性组的炎症因子的差异。抽取40例正常人的炎症因子与上述患者进行比较。结果: 179例行心脏植入电子装置更换的患者, 血培养均为阴性, 所有入选患者中, 囊袋组织培养结果阳性25例(14.0%)。检出率最高的致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌, 共19例(76.0%)。多因素Logistic回归分析发现男性($P = 0.001$, $OR = 14.001$, $95\%CI: 2.825 \sim 69.401$), 术前三月内抗生素使用大于10天($P = 0.002$, $OR = 27.935$, $95\%CI: 3.446 \sim 226.437$), 服用抗血小板药物($P = 0.008$, $OR = 3.761$, $95\%CI: 1.406 \sim 10.058$)为无症状亚临床囊袋感染的独立危险因素。囊袋培养阳性组随访期内有4%的患者(1人/25人)因囊袋感染返院清创, 阴性组无人报告临床囊袋感染。CIED更换患者的炎症因子的数值(CRP、IL-1、IL-6、MCP、PCT)明显高于正常人对照组($P = 0.001$), 囊袋培养阳性的患者与囊袋培养阴性的患者的炎症因子之间不存在显著差异。剔除基础疾病后的亚组分析中, CIED更换患者的炎症因子仍明显高于正常对照组, 囊袋培养阳性与囊袋培养阴性的患者之间炎症因子仍未见显著差异。结论: 临床上无感染表现的CIED植入患者中, 无症状囊袋感染发生率约14.0%, 其独立的危险因素是男性, 长期服用抗血小板药物与术前3月内使用抗生素大于10天。无症状囊袋感染的患者迟发临床囊袋感染的几率为4%。CIED更换者的炎症因子整体水平明显升高, 提示患者可能处于炎症反应激活的状态, 但利用炎症因子检测协助诊断CIED亚临床感染目前证据尚不充分。

*通讯作者。

文章引用: 崔文, 刘俊鹏, 高旭, 王志蕾, 金鑫, 吴素娟, 林高峰, 佟佳宾, 杨杰孚, 邹彤. 植入型心脏电子装置无症状囊袋感染的危险因素、预后与炎症因子预测价值的分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 810-820.

DOI: 10.12677/acm.2021.112115

关键词

植入型心脏电子装置, 亚临床感染, 危险因素, 预后, 炎症因子

Analysis of Risk Factors and the Predictive Value of Inflammatory Factors of Cardiac Implantable Electronic Device Relevant Asymptomatic Pockets Infections

Wen Cui¹, Junpeng Liu², Xu Gao², Zhilei Wang², Xin Jin², Sujuan Wu², Gaofeng Lin³, Jiabin Tong², Jiefu Yang², Tong Zou^{2*}

¹Department of Cardiology, National Center for Cardiovascular Diseases Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing

²Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing

³Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing

Email: *zoutong2001@163.com

Received: Jan. 25th, 2021; accepted: Feb. 9th, 2021; published: Feb. 26th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the risk factors, prognosis and the predictive value of 5 different inflammatory factors in CIED associated subclinical generator pocket infections (asymptomatic infection also called subclinical. **Methods:** A total of 179 patients undergoing replacement of CIED (cardiac implanted electronic devices) in Beijing hospital and Fuwai Hospital between January 2011 and October 2014 were recruited. Microbiological cultures of blood and generator pockets were consecutively obtained. Patients with clinical evidence of CIED infection were excluded. Patients were regularly followed up 60 months after discharge. Univariate and multivariable analyses were performed to identify significant risk factors for positive generator pockets culture patients. Five different inflammatory factors (CRP, IL-1, IL-6, MCP, PCT) were measured in 108 patients randomly selected from patients above, and the differences of inflammatory factors were analyzed between patients with positive pocket tissue cultures and patients with negative pocket tissue cultures. The inflammatory factors of 40 normal people were compared with the patients above too. **Results:** All blood cultures of the 179 patients were negative. Positive cultures from the generator pocket were found in 25 patients (14.0%). The most common bacteria isolated were coagulase negative staphylococci (76.0%). A multivariable logistic regression identified that male sex ($P = 0.001$, $OR = 14.001$, $95\%CI: 2.825\sim69.401$), antibiotic use 3 months before implantation ($P = 0.002$, $OR = 27.935$, $95\%CI: 3.446\sim226.437$), antiplatelet therapy ($P = 0.008$, $OR = 3.761$, $95\%CI: 1.406\sim10.058$) as independent risk factors for asymptomatic bacterial colonization of generator pockets. 4% patients with positive pocket culture showed clinical sign of infection during 60 months follow-up, while none of patients with negative pocket culture reported any sign of CIED relevant infections. Significant difference in inflammatory factors (including CRP, IL-1, IL-6, MCP, PCT) had been identified between patients who replaced CIED and the normal control group, however there was no relevance between inflammatory factors and generator pocket cultures

even when all the fundamental clinical complications were excluded. Conclusion: 14.0% of patients undergoing CIED replacement have an asymptomatic bacterial colonization of generator pockets. Independent factors for positive pockets culture is male sex, antibiotic use 3 months before implantation, antiplatelet therapy 0.4% of patients with positive pocket culture develop clinical CIED infection. Inflammatory factors are significantly elevated in patients undergoing CIED replacement suggesting a strong inflammatory reaction in those patients, however, there is not sufficient evidence indicating predictive value of inflammatory factors in early diagnosis of sub-clinical CIED infections.

Keywords

Cardiac Implantable Electronic Device, Subclinical Infections, Risk Factor, Prognosis, Inflammatory Factor

Copyright © 2021 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

随着国内外人口的老齡化的发展, 置入 CIED (cardiac implanted electronic devices, 心脏置入型电子装置) 的患者逐年增多, 并呈现出合并症多临床情况复杂的特点[1] [2]。随之而来的 CIED 相关感染也成为临床上常见的棘手问题。CIED 的临床感染最终很可能导致整体或部分装置移除, 甚至感染性心内膜炎、外科手术等严重的后果[3] [4], 早期预防与识别至关重要。将 CIED 囊袋微生物培养阳性但却不合并任何临床感染症状(囊袋周围皮肤出现红肿热痛、破溃、化脓等症状可以确诊囊袋感染或 CIED 相关的感染性心内膜炎)的情况定义为无症状囊袋感染, 即亚临床囊袋感染。已经有多个临床实验表明, 无症状的亚临床囊袋感染早期发现率低, 但在后续的随访期间发生 CIED 临床感染的概率较高[5], 因此早期识别无症状囊袋感染, 成为临床实践关注的问题。对亚临床囊袋感染的患者, 目前缺乏有效的无创检查手段, 而囊袋培养创伤性大[6]。因此, 寻找可靠的无创检测手段, 早期识别 CIED 相关感染, 对改善 CIED 感染预后至关重要, 也是目前研究的热点问题。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

Vitek-2 Compact 细菌全自动鉴定/药敏仪(法国梅里埃公司); 电热恒温培养箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); TQZ-312 型台式恒温摇床(上海精宏实验设备有限公司)。

2.2. 试剂

琼脂糖、无水氯化钙、氨苄西林、溴乙啶、溴酚蓝等常用分子生物学试剂(上海 Sangon 公司)。

3. 资料与方法

3.1. 研究对象

2011 年 1 月~2014 年 10 月期间于卫生部北京医院及阜外医院行 CIED 更换术的患者。入选标准: 1. 年

满 18 周岁；2. 既往植入 CIED，目前需要更换；3. 预期生存时间 1 年以上；4. 完全理解本研究并取得知情同意的患者。排除标准：1. 患者拒绝；2. 临床症状上可以确诊囊袋感染患者；3. 可以诊断 CIED 相关性感染性心内膜炎的患者。

3.2. 方法

3.2.1. 临床资料收集

对于符合入选标准的患者，记录其临床资料：年龄、性别、起搏器植入指征、起搏器更换原因、起搏器植入时间，更换频次，临时起搏器使用，起搏器类型、临床合并症及既往史：是否合并慢性心脏病(冠心病或心功能不全，NYHA 分级 III、IV 级；长期高血压病需要 3 种及以上药物控制)、心房颤动、糖尿病、是否合并肾功能不全($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)、慢性阻塞性肺疾病病、免疫抑制状态(使用激素或免疫抑制药物)、合并恶性肿瘤、应用抗凝抗血小板药物、近期抗生素使用(手术前 3 月内各种原因使用抗生素超过 10 天)。定期随访至术后 5 年，随访方式为门诊随访或电话咨询，记录患者是否出现临床囊袋感染征象或 CIED 相关感染性心内膜炎，是否因 CIED 感染进行清创、导线拔除、外科手术，或因 CIED 感染死亡。

3.2.2. 标本采集及检测

抽取入选受试者的静脉血 10 mL，立即送微生物检查实验室行细菌培养检测。抽取入选受试者静脉血 4 mL，同时送生化实验室行炎症因子检测。于 CEID 更换术中，留取囊袋标本 5 g，立即送往微生物检查实验室进行细菌培养：将囊袋标本无菌条件下研磨后接种血琼脂培养基、中国蓝培养基和巧克力培养基，并同时接种肉汤进行增菌，于 35℃ 孵育箱观察 24 小时，并将增菌后肉汤转种血琼脂培养基，35℃ 孵育箱中培养 24 小时后观察结果。

3.2.3. 统计方法

数据采用 SPSS18.0 软件包进行统计分析，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示；单因素分析用独立样本 t 检验；多样本均数比较采用单因素方差分析和 H 检验；计数资料间比较采用 χ^2 检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析， $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

4. 研究结果

4.1. 研究对象

入选患者基本特征：本次试验共入选 179 例需行起搏器更换患者，男性 101 例，女性 78 例，年龄 21 至 96 岁，平均年龄(74.10 ± 12.46)岁，起搏器植入时间最短 4 个月，最长 372 个月，平均植入时间(114.78 ± 47.22)个月。更换 CIED 的原因主要包括：电池耗竭 171 例(95.5%)，起搏器升级 6 例(3.4%)，电极调整术 2 例(1.1%)。单腔起搏器 47 例(26.3%)，双腔起搏器 129 (72.1%)，ICD (Implanted cardiac defibrillator, 植入型心脏除颤器) 2 例(1.1%)，CRT (Cardiac resynchronization therapy 心脏再同步治疗器) 1 例(0.6%)。首次更换的患者 145 例(81.0%)，第 2 次者 25 例(14.0%)，第 3 次者 9 例(5%)。使用过临时起搏器的患者 8 例(4.5%)。其他基本特征见表 1 及表 2。

4.2. 囊袋病原微生物培养结果

总数为 179 名的入选患者中，囊袋组织培养阳性者 25 例(13.9%)。检出率最高的致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌，一共 19 例(76.0%)，其中有表皮葡萄球菌 5 例(20.0%)，头状葡萄球菌 2 例(8.0%)，人葡萄球菌 2 例(8.0%)，沃氏葡萄球菌 1 例(4.0%)，溶血葡萄球菌 2 例(8.0%)，未分类的凝固酶阴性葡萄球菌 7

例(28.0)。其他的致病菌包括：金黄色葡萄球菌 1 例(4.0%)，藤黄微球菌 1 例(4.0%)，麻疹孳生球菌 1 例(4.0%)，肺炎克雷白菌 1 例(4.0%)，库克菌属 1 例(4.0%)，施氏假单胞菌 1 例(4.0%)。

Table 1. Result of pockets microbial cultivation

表 1. 囊袋微生物培养结果

种类	例数 n	比例%
共计囊袋培养阳性	25	100
凝固酶阴性葡萄球菌	19	76
表皮葡萄球菌	5	20
头状葡萄球菌	2	8
人葡萄球菌	2	8
沃氏葡萄球菌	1	4
溶血葡萄球菌	2	8
未分类	7	28
藤黄微球菌	1	4
麻疹孳生球菌	1	4
肺炎克雷白菌	1	4
金黄色葡萄球菌	1	4
库克菌属	1	4
施氏假单胞菌	1	4

4.3. 囊袋培养阳性的单因素与多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析中，男性($P = 0.001$)，手术次数($P = 0.013$)，术前三个月内应用抗生素大于 10 天($P = 0.024$)，长期使用抗血小板药物($P = 0.010$)，在囊袋培养阳性及囊袋培养阴性两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

多因素 Logistic 回归分析结果中，性别为男性($P = 0.001$, OR = 14.001, 95%CI: 2.825~69.401)，术前三个月内抗生素使用大于 10 天($P = 0.002$, OR = 27.935, 95%CI: 3.446~226.437)，服用抗血小板药物($P = 0.008$, OR = 3.761, 95%CI: 1.406~10.058)为无症状亚临床囊袋感染的独立危险因素。见表 2，表 3。

Table 2. Single factor analysis of pockets culture in patients undergoing CIED replacement

表 2. 起搏器更换患者囊袋培养结果的单因素分析

	囊袋培养阴性 (n = 154)	囊袋培养阳性 (n = 25)	总体	P 值
年龄(岁)	74.29 ± 12.16	72.96 ± 14.4	74.10 ± 12.46	0.623
性别				
男	79	22	101	
女	75	3	78	0.001
起搏器植入指征				
病窦综合症	100	17	117	0.089
传导阻滞	54	8	62	

Continued

手术指征				
电池耗竭	147	24	171	0.835
升级	5	1	6	
电极调整术	2	0	0	
房颤	62	5	67	0.052
窦性心律	92	20	112	
合并疾病				
糖尿病	36	7	43	0.616
肾功能不全	14	2	16	0.906
慢性心脏病	61	9	70	0.732
慢性阻塞性肺病	10	0	10	0.19
免疫抑制	1	0	1	0.686
恶性疾病	2	1	3	0.329
既往用药史				
近期抗生素应用(术前3个月内 > 10天)	4	3	7	0.024
抗血小板药物	36	12	48	0.01
抗凝药	4	2	6	0.164
植入时间(月)	113.25 ± 48.78	124.16 ± 35.51	114.78 ± 47.22	0.285
更换次数				
1次	128	17	145	0.013
2次	17	8	25	
3次	9	0	9	
临时起搏器使用	6	2	8	0.357
起搏器类型				
单腔起搏器	39	8	47	0.068
双腔起搏器	113	16	129	
ICD	2	0	2	
CRT	0	1	1	

Table 3. Multi-variable logistic regression of pockets subclinical infections in patients undergoing CIED replacement
表 3. 亚临床囊袋感染危险因素多因素 Logistic 回归分析

	P	OR	95%CI
性别	0.001	14.001	2.825~69.401
近期使用抗生素(术前3月内使用 > 10天)	0.002	27.935	3.446~226.437
抗血小板药物	0.008	3.761	1.406~10.058

4.4. 囊袋培养阳性组及囊袋培养阴性组的随访

囊袋培养阳性组的 25 人中, 有 1 人(4%) 在出院后的第 41 个月因囊袋感染返院清创后剪断电极固定, 该患者的囊袋培养结果为人葡萄球菌。有 6 名患者在随访的 60 个月内死亡, 死亡原因为非 CIED 相关。7 人失访(未再返院或报告 CIED 感染)。

囊袋培养阴性组无人报告 CIED 相关感染, 60 个月后随访期中有 14 人去世, 死亡原因为非 CIED 相关。有 84 人失访(未再返院或报告 CIED 感染)。

4.5. 起搏器更换患者炎症因子测定

从上述病人中随机抽取 108 例行 5 种炎症因子测定。参与炎症因子测定的患者的基本资料如表 4。

Table 4. Basic information and culture result in patients undergoing inflammatory factors tests

表 4. 参与炎症因子测定的患者的基本资料与培养结果

	囊袋培养阴性(n = 95)	囊袋培养阳性(n = 13)	总计
年龄(岁)	74.83 ± 11.4	69.15 ± 18.76	
性别			
男	43	12	55
女	52	1	53
起搏器植入指征			
病窦综合症	59	8	67
传导阻滞	36	5	41
手术指征			
电池耗竭	91	13	104
升级	4	0	4
房颤			
有	38	2	40
无	57	11	68
合并疾病			
糖尿病	21	3	24
肾功能不全	7	1	8
慢性心脏病	42	4	46
慢性阻塞性肺病	5	0	5
免疫抑制	0	0	0
恶性疾病	0	1	1
感染疾病史	4	0	4
无合并疾病	18	4	22
既往用药史			
既往抗生素使用	3	1	4
抗血小板药物	23	6	29
抗凝药	3	1	4
植入时间(月)	112.02 ± 49.58	111.00 ± 26.73	

4.6. 起搏器更换患者炎症因子与囊袋培养结果相关性分析

108 例患者中囊袋培养阴性 95 例，囊袋培养阳性 13 例。囊袋培养阳性组与囊袋培养阴性组 5 种炎症因子之间无显著差异。详见表 5。

Table 5. Correlation between five inflammatory factors and pocket culture result in patients undergoing CIED replacement
表 5. CIED 更换患者 5 种炎症因子与囊袋培养结果的相关性

炎症因子	囊袋培养阴性(n = 95)	囊袋培养阳性(n = 13)	P 值
CRP (mg/L)	69.39 ± 9.16	67.27 ± 8.39	0.41
IL-1 (ng/L)	17.60 ± 3.79	17.75 ± 2.33	0.836
IL-6 (ng/L)	8.43 ± 1.75	8.42 ± 1.11	0.992
MCP (pg/ml)	673.27 ± 95.61	666.66 ± 90.60	0.809
PCT (ng/ml)	72.1585 ± 6.5842	73.7646 ± 9.0366	0.433

4.7. 无合并症患者 5 种炎症因子与囊袋培养结果的相关性分析

排除合并基础疾病，包括心房颤动、糖尿病、肾功能不全、慢性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、免疫抑制状态(使用激素或免疫抑制药物)、恶性疾病(各种恶性肿瘤)、感染疾病后，筛选出无上述合并症受试者 22 例，与囊袋培养结果行相关性分析。结果显示，即使排除合并疾病的影响，囊袋培养阳性组与囊袋培养阴性组之间的炎症因子值没有统计学差异。见表 6。

Table 6. Correlation between five inflammatory factors and pocket culture result in patients without complications
表 6. 无合并症患者 5 种炎症因子与囊袋培养结果的相关性分析

炎症因子	囊袋培养阴性(n = 18)	囊袋培养阳性(n = 4)	P 值
CRP (mg/L)	60.48 ± 9.16	67.93 ± 8.39	0.261
IL-1 (ng/L)	18.79 ± 3.79	17.71 ± 2.33	0.320
IL-6 (ng/L)	8.48 ± 1.75	8.24 ± 1.11	0.800
MCP (pg/ml)	573.75 ± 64.52	646.52 ± 96.70	0.080
PCT (ng/ml)	76.15 ± 7.25	73.7246 ± 7.72	0.501

4.8. 正常人对照组炎症因子与起搏器更换患者炎症因子比较

入组 40 例正常人(年龄 50~60 岁，男女各 20 例)，测定 5 种炎症因子，起搏器更换患者与正常人之间对比，5 种炎症因子均存在显著差异。详见表 7。

Table 7. Contrast of inflammatory factors between control group and patients undergoing CIED replacement
表 7. CIED 更换患者与对照组炎症因子对照

炎症因子	起搏器更换患者(n = 108)	正常人(n = 4)	P 值
CRP (mg/L)	69.14 ± 9.06	46.25 ± 12.53	0.000
IL-1 (ng/L)	17.60 ± 3.79	1.24 ± 0.40	0.000
IL-6 (ng/L)	8.43 ± 1.68	6.78 ± 2.86	0.001
MCP (pg/ml)	672.48 ± 94.64	544.45 ± 115.21	0.000
PCT (ng/ml)	72.35 ± 6.89	3.77 ± 1.47	0.000

4.10. 正常人对照组炎症因子与无合并症起搏器更换患者炎症因子比较

即使是排除合并疾病的受试者，其炎症因子与正常对照组之间也存在显著差异。见表 8。

Table 8. Contrast of inflammatory factors between patients without complications and control group

表 8. 无合并症患者与对照组的炎症因子比较

炎症因子	无合并症受试者(n = 22)	正常人(n = 40)	P 值
CRP (mg/L)	66.57 ± 9.06	46.25 ± 12.53	0.000
IL-1 (ng/L)	17.90 ± 3.11	1.24 ± 0.40	0.000
IL-6 (ng/L)	8.29 ± 1.64	6.78 ± 2.86	0.001
MCP (pg/ml)	633.29 ± 93.64	544.45 ± 115.21	0.000
PCT (ng/ml)	73.67 ± 7.54	3.77 ± 1.47	0.000

5. 讨论

国内外的研究当中，没有临床感染症状的 CIED 植入患者，囊袋培养阳性的概率约为 15%~33% [5] [7]，并且主要致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌[6] [8]。本研究入选的 179 名患者中，囊袋组织培养结果阳性 25 例(14.0%)，与其他研究的结果相近，提示无症状的囊袋感染在临床中占相当一部分比例，应当予以关注。本研究中囊袋培养中检出率最多的细菌为凝固酶阴性葡萄球菌，占到总数的 76.0%，这与其他研究得出的结果基本相符[5] [6]，进一步明确凝固酶阴性葡萄球菌在亚临床囊袋感染中的主要致病作用。

本研究认为性别为男性、长期应用抗血小板药物、术前 3 个月内使用抗生素 > 10 天为无症状囊袋感染的独立危险因素。男性患者更容易发生 CIED 相关感染已有大样本临床研究证实[9]，Johanson 等人的大规模临床研究得出男性是 CIED 感染的独立危险因素。Lekkerkerker [10]等的研究证实口服抗凝剂增加了 CIED 术后的感染几率，推测原因为术后囊袋血肿概率增加。而 Ammar Habid 等的研究中[11]，抗血小板药物的应用能减少起搏器导线发生赘生物的概率。因此抗血小板药物的使用对无症状囊袋感染的影响尚待探讨。本研究统计发现术前 3 个月内应用抗生素 > 10 天增加了无症状囊袋感染的概率。国内研究 [7]也曾有既往使用抗生素增加囊袋无症状感染的报道。但其原因尚不明确，推测可能与菌群紊乱相关。Pichlmaier [12]等使用细菌 DNA 检测技术对 CIED 装置进行细菌 DNA 测序，得出结论为既往是否抗生素对 CIED 表面的细菌 DNA 的检出率影响不大。手术前 3 月内长程抗生素使用史对无症状 CIED 感染的影响仍有待大规模研究证实。

在本研究为期 60 个月的随访中，囊袋培养阳性的患者中有 1 名在术后 41 个月出现囊袋感染并返院清创剪断电极，占全部囊袋培养阳性的患者的 4%，培养致病菌为人葡萄球菌(一种凝固酶阴性葡萄球菌)，而培养阴性组未报告 CIED 相关感染。该结果与多项临床研究相近。Kleemann [6]等人的研究中囊袋培养阳性组在中位随访期 203 天中出现感染的概率为 7.5% (3 人/40 人)，感染致病菌皆为葡萄球菌(2 例表皮葡萄球菌，1 例金黄色葡萄球菌)，并且与之前囊袋培养出的致病菌一致。Chua JD [5]等研究表明在中位时间为 8 周的随访期中，囊袋培养为阴性的患者均没有出现感染，而 15 例囊袋培养阳性患者出现了 1 例 (6.7%)囊袋感染，感染致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌。本研究同样证实了无症状囊袋感染，尤其是葡萄球菌导致的无症状囊袋感染与迟发性囊袋感染具有较明显的相关性。

炎症因子如 CRP (C-reactive protein, C 反应蛋白) [13]、PCT (procalcitonin 降钙素原) [14]、IL-6/IL-1 (interleukin-6/1, 白细胞介素 6/1) [15]、MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 血清单核细胞趋化蛋白-1) 作为感染的预测指标，在泌尿系统、呼吸系统等局部感染及累及全身的血行感染上应用较为广泛，并且

对临床常见的细菌包括凝固酶阴性的葡萄球菌也显示了良好的相关性[16] [17]。因此,本研究尝试探索其在起搏器无症状囊袋感染方面的应用。炎症因子的检测因其经济性、简便性、无创性,在判断感染情况上有其独特的优势。

本研究显示,行 CIED 置换的病人,无论囊袋培养是否阳性,其炎症因子都有明显的增高,提示患者可能处于炎症反应激活的状态。但遗憾的是,囊袋培养阴性的患者与囊袋培养阳性的患者之间,二者的上述 5 项炎症因子都没有见到差别。为了排除临床基础疾病对炎症因子的影响,本研究将有合并症的患者剔除后进行了亚组分析,剔除合并症的患者与正常人相比,炎症因子仍然明显增高,但无合并症的患者囊袋培养阳性组与囊袋培养阴性组之间的炎症因子值没有统计学差异。推测原因可能为亚组分析的病例数较小,并且,无论是否合并基础疾病,手术都造成了炎症反应的激活,因而导致亚临床感染的因素在炎症因子的贡献中减小。在 Zou [18]等学者研究中,对囊袋及血液标本采用高通量测序的微生物检测方法,发现 16sRNA 测序阳性的病人,其炎症因子增高,推测原因为该研究的入选患者中已经排除了合并基础疾病的患者,且高通量测序方法较细菌学培养有更好的敏感性及特异性。

临床中多数情况下炎症因子的升高与感染相关,但炎症因子并非拥有较好的特异性。CRP 可在感染下升高,也可在手术、自身免疫病中增高,特异性不强[13]。IL-1、IL-6 等细胞因子虽然在细菌感染患者血浆浓度会升高,但同时也收到全身免疫状态的调节[15]。相比而言 PCT 显示了对细菌感染较好的特异性[19] [20] [21],其阴性预测价值很高,有多项研究认为 PCT 阴性的病人,细菌感染的可能性不大,但在肝硬化、心源性休克和术中低血压和创伤出血性休克患者中也观察到了 PCT 等升高[17] [22],对其特异性产生了一定影响。CIED 更换的患者不可避免的处于应激状态,因此炎症反应激活,整体炎症因子水平增高是可理解的。升高的炎症因子,在囊袋培养阳性、阴性组之间并无差异,提示了应用炎症因子预测囊袋感染目前缺乏证据。为了解决这一问题,已有研究[18]将血和囊袋标本的多基因测序与炎症因子检测相关联,提示未来可联合应用基因测序手段及炎症因子,筛查 CIED 相关亚临床感染。对于随访其间出现迟发性 CIED 感染的患者,未来可以设计新的临床研究,在入组患者在术后的长期随访期间继续监测炎症因子,评估手术应激影响消退后的炎症因子水平是否与迟发性囊袋感染相关。

基金项目

课题名称:首都特色临床应用研究成果与推广。课题编号:Z171100001017203。

伦理许可声明

该研究已经获得相应的伦理许可。

参考文献

- [1] Cabell, C.H., Heidenreich, P.A., Chu, V.H., Moore, C.M., Stryjewski, M.E., Corey, G.R. and Fowler, V.G. (2004) Increasing Rates of Cardiac Device Infections among Medicare Beneficiaries: 1990-1999. *American Heart Journal*, **147**, 582-586. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.06.005>
- [2] Voigt, A., Shalaby, A., Saba, S., et al. (2006) Rising Rates of Cardiac Rhythm Management Device Infections in the United States: 1996 through 2003. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 590-591. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.016>
- [3] Baddour, L.M., Bettmann, M.A., Bolger, A.F., et al. (2003) Nonvalvular Cardiovascular Device-Related Infections. *Circulation*, **108**, 2015-2031. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093201.57771.47>
- [4] Tarakji, K.G., Chan, E.J., Cantillon, D.J., Doonan, A.L., Hu, T., Schmitt, S., Fraser, T.G., Kim, A., Gordon, S.M. and Wilkoff, B.L. (2010) Cardiac Implantable Electronic Device Infections: Presentation, Management, and Patient Outcomes. *Heart Rhythm*, **7**, 1043-1047. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.016>
- [5] Chua, J.D., Abdul-Karim, A., Mawhorter, S., Procop, G.W., Tchou, P., Niebauer, M., Saliba, W., Schweikert, R. and

- Wilkoff, B.L. (2005) The Role of Swab and Tissue Culture in the Diagnosis of Implantable Cardiac Device Infection. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, **28**, 1276-1281. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00268.x>
- [6] Kleemann, T., Becker, T., Strauss, M., *et al.* (2010) Prevalence of Bacterial Colonization of Generator Pockets in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients without Signs of Infection Undergoing Generator Replacement or Lead Revision. *Europace*, **12**, 58-63. <https://doi.org/10.1093/europace/eup334>
- [7] 刘俊鹏, 杨杰孚, 佟佳宾, 等. 心血管植入型电子器械更换患者无症状囊袋感染相关危险因素研究[J]. 中华心律失常学杂志, 2013(6): 422-426.
- [8] Baddour, L.M., Epstein, A.E., Erickson, C.C., *et al.* (2010) Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **121**, 458-477. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665>
- [9] Johansen, J.B., Jorgensen, O.D., Moller, M. and Arnsbo, P. (2011) Infection after Pacemaker Implantation: Infection Rates and Risk Factors Associated with Infection in a Population-Based Cohort Study of 46299. *European Heart Journal*, **32**, 991-998. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq497>
- [10] Lekkerkerker, J.C., van Nieuwkoop, C., Trines, S.A., van der Bom, J.G., Bernards, A., van de Velde, E.T., Bootsma, M., Zeppenfeld, K., Jukema, J.W., Borleffs, J.W., Schalij, M.J. and van Erven, L. (2009) Risk Factors and Time Delay Associated with Cardiac Device Infections: Leiden Device Registry. *Heart*, **95**, 715-720. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.151985>
- [11] Habid, A., Muna, I., Baddour, L.M., *et al.* (2013) Impact of Prior Aspirin Therapy on Clinical Manifestations of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *Europace*, **15**, 227-235. <https://doi.org/10.1093/europace/eus292>
- [12] Pichlmaier, M., Marwitz, V., Kuhn, C., *et al.* (2008) High Prevalence of Asymptomatic Bacterial Colonization of Rhythm Management Devices. *Europace*, **10**, 1067-1072. <https://doi.org/10.1093/europace/eun191>
- [13] Pepys, M.B., Hirschfield, G.M., Pepys, M.B. and Hirschfield, G.M. (2003) C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation*, **111**, 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI200318921>
- [14] Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H. and Guilbaud, J. (1993) High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients with Sepsis and Infection. *The Lancet*, **341**, 515-518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-N)
- [15] Xing, Z., Gaudie, J., Cox, G., Baumann, H., Jordana, M., Lei, X.F. and Achong, M.K. (1998) IL-6 Is an Antiinflammatory Cytokine Required for Controlling Local or Systemic Acute Inflammatory Responses. *The Journal of Clinical Investigation*, **101**, 311-320. <https://doi.org/10.1172/JCI1368>
- [16] Schuetz, P., Mueller, B. and Trampuz, A. (2007) Serum Procalcitonin for Discrimination of Blood Contamination from Bloodstream Infection Due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Infection*, **35**, 352-355. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-7065-0>
- [17] Becker, K.L., Snider, R. and Nylen, E.S. (2008) Procalcitonin Assay in Systemic Inflammation, Infection, and Sepsis: Clinical Utility and Limitations. *Critical Care Medicine*, **36**, 941-952. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB>
- [18] Zou, T., Zhang, Z.G., Zou, C.G., *et al.* (2014) Subclinical Infections of Cardiac Implantable Electronic Devices: Insights into the Host-Bacteria Dialog from Blood and Pocket Tissue with Pyrosequencing. *International Journal of Cardiology*, **174**, 545-549. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.143>
- [19] Schultze, H., Forster, J. and Superti-Furga, A. (2009) Is Serum Procalcitonin a Reliable Diagnostic Marker in Children with Acute Respiratory Tract Infections. *European Journal of Pediatrics*, **168**, 117-1124. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0899-3>
- [20] Ingram, P.R., Inglis, T. and Moxon, D. (2010) Procalcitonin and C-Reactive Protein in Severe H1N1 Influenza Infection. *Intensive Care Medicine*, **36**, 528-532. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1746-3>
- [21] Carsin, H., Assicot, M., Feger, F., *et al.* (1997) Evolution and Significance of Circulating Procalcitonin Levels Compared with IL-6, TNF- α , and Endotoxin Levels Early after Thermal Injury. *Burns*, **23**, 218-224. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(96\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(96)00124-6)
- [22] Riedel, S. (2012) Procalcitonin and the Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Sepsis. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, **73**, 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.002>