

• 论 著 •

疑似中枢神经系统感染患者脑脊液 PCR 结果及临床特征分析*

王 洋¹,赵 辉²,李 辉^{2△}

1. 新疆医科大学第二附属医院检验科,新疆乌鲁木齐 830001;2. 新疆医科大学第一附属医院检验中心,新疆乌鲁木齐 830054

摘 要:**目的** 探讨疑似中枢神经系统(CNS)感染患者脑脊液 PCR 病原体检测结果与临床特征的关系。**方法** 选取 2022 年 8 月至 2023 年 12 月新疆医科大学第二附属医院收治的疑似 CNS 感染患者 140 例为研究对象,收集所有患者临床资料,并对其进行脑脊液常规检查,采用多重 PCR 检测技术检测患者脑脊液中病原体。最终确诊 CNS 感染的患者根据 PCR 检测结果分为 PCR 阳性组和 PCR 阴性组,将非 CNS 感染患者设为对照组,比较 3 组患者临床实验室资料。采用 Upset 图归纳 PCR 阴性 CNS 感染患者临床特征,Logistic 回归分析临床特征与 PCR 阴性 CNS 感染的关系。**结果** 140 例患者最终 96 例确诊 CNS 感染,96 例 CNS 感染患者中有 56 例 PCR 阳性,据此分为 PCR 阳性组(56 例)、PCR 阴性组(40 例)和对照组(44 例)。3 组发热时间、脑膜刺激征、脑电图重度改变、意识障碍比例、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量及颅脑 CT 异常征象比较,差异有统计学意义($P<0.05$);PCR 阳性组脑膜刺激征比例、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量、脑电图重度改变比例高于 PCR 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$); Upset 图显示,PCR 阴性 CNS 感染患者最常见的临床特征主要集中在脑脊液白细胞数 $>50\times 10^6/L$ 、脑电图重度改变、脑脊液蛋白量 $>0.2\text{ g/L}$ 、脑膜刺激征及发热时间 $>4\text{ d}$; Logistic 回归分析显示,脑膜刺激征($OR=7.040$)、脑脊液白细胞数($OR=1.323$)、脑脊液蛋白量($OR=8.989$)、脑电图重度改变($OR=16.667$)与 PCR 阴性 CNS 感染有关($P<0.05$)。**结论** 早期 PCR 阴性的患者可通过判断其临床特征来预测 CNS 感染,对于提高临床诊断和治疗具有重要意义。

关键词:中枢神经系统感染; 多重 PCR 检测; 脑脊液; 临床特征
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.06.012 **中图法分类号:**R741
文章编号:1673-4130(2025)06-0704-05 **文献标志码:**A

Analysis of cerebrospinal fluid PCR results and clinical characteristics of patients with suspected central nervous system infection*

WANG Yang¹, ZHAO Hui², LI Hui^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830001, China; 2. Department of Central Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between the pathogen detection results by cerebrospinal fluid PCR and clinical features in patients with suspected central nervous system (CNS) infection.**Methods** A total of 140 patients with suspected CNS infection admitted to the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from August 2022 to December 2023 were selected as the research objects. The clinical data of all patients were collected, and the routine examination of cerebrospinal fluid was performed. Multiplex PCR detection technology was used to detect pathogens in cerebrospinal fluid. The patients with confirmed CNS infection were divided into PCR-positive group and PCR-negative group according to the results of PCR test, and the patients without CNS infection were set as the control group. The clinical laboratory data of the three groups were compared, and the clinical characteristics of PCR-negative CNS infection patients were summarized by Upset diagram. Logistic regression was used to analyze the relationship between clinical characteristics and PCR-negative CNS infection.**Results** A total of 96 cases of CNS infection were confirmed in 140 patients. Among 96 cases of CNS infection, 56 cases were PCR-positive, they were divided into PCR-positive group (56 cases), PCR-negative group (40 cases) and control group (44 cases). There were significant differences in the fever duration, the proportion of meningeal irritation, severe electroencephalogram changes,

* 基金项目:新疆神经系统疾病研究重点实验室开放课题(XJDX1711-2210)。
作者简介:王洋,男,副主任技师,主要从事临床生化学检验相关研究。 △ 通信作者,E-mail:17797889178@139.com。

consciousness disturbance, cerebrospinal fluid white blood cell count, cerebrospinal fluid protein content and brain CT abnormal signs among the three groups ($P < 0.05$). The proportion of meningeal irritation, cerebrospinal fluid white blood cell count, cerebrospinal fluid protein content, and the proportion of severe electroencephalogram changes in the PCR-positive group were higher than those in the PCR-negative group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Upset diagram showed that the most common clinical features of PCR-negative CNS infection patients were cerebrospinal fluid white blood cell count $> 50 \times 10^6 / L$, severe electroencephalogram changes, cerebrospinal fluid protein content $> 0.2 \text{ g/L}$, meningeal irritation and fever duration $> 4 \text{ d}$. Logistic regression analysis showed that meningeal irritation ($OR = 7.040$), cerebrospinal fluid white blood cell count ($OR = 1.323$), cerebrospinal fluid protein content ($OR = 8.989$), severe electroencephalogram changes ($OR = 16.667$) were related to PCR-negative CNS infection ($P < 0.05$). **Conclusion** CNS infection can be predicted by judging the clinical features of early PCR negative patients, which is of great significance for improving clinical diagnosis and treatment.

Key words: central nervous system infection; multiplex PCR detection; cerebrospinal fluid; clinical features

中枢神经系统(CNS)感染是一类由病毒、细菌、寄生虫、真菌等病原体感染引起的颅内炎症性疾病,病原体以病毒和细菌为主,常见的临床表现有发热、头痛、恶心、呕吐等。CNS感染是一类仅次于脑卒中的神经系统致死性疾病,具有早期诊断困难、预后差的特点^[1-2]。由于CNS感染临床表现缺乏特异性,个体差异较大,临床上极易与其他疾病相混淆,给疾病治疗带来极大的困难。近年来多重PCR检测技术的应用极大地增加了CNS感染的早期确诊率,但有研究指出多重PCR检出致病病原体的比例在15.7%~57.0%^[3],仍存在相当一部分患者经过脑脊液PCR检测仍难以确诊的情况。临床诊断CNS感染主要依靠临床表现、实验室检查和脑脊液检测。对于疑似CNS感染的患者经过快速多重PCR检测结果显示为阴性时如何准确识别CNS感染给临床医生带来了极大的挑战。本研究通过分析疑似CNS感染的患者PCR检测结果与临床特征的关系,旨在为临床诊断提供一定的科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为单中心回顾性横断面研究,选取2022年8月至2023年12月新疆医科大学第二附属医院收治的疑似CNS感染患者140例为研究对象。纳入标准:(1)所有患者入院时均被怀疑存在CNS感染,临床症状出现以下一种或几种征象,发热、头痛、意识障碍、脑膜刺激征;(2)所有患者均接受脑脊液多重PCR技术检测病原体;(3)入院前均未接受抗病毒药物或抗菌药物治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)癫痫及精神类疾病病史者;(2)临床资料不完整者;(3)患者拒绝接受PCR检测者。

1.2 方法

1.2.1 基本临床资料 收集患者性别、年龄、发热时间、临床症状(恶心呕吐、皮疹、头痛、抽搐)、脑膜刺激征、肌力、意识障碍等临床资料。

1.2.2 实验室及辅助检查 (1)对所有患者进行脑

电图检测,记录脑电图出现的轻度、中度、重度改变情况,行颅脑CT检查观察颅内是否出现异常征象;(2)收集入院后首次血常规检测结果,包括白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C反应蛋白(CRP)水平,收集脑脊液检测结果,包括脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量等。

1.2.3 脑脊液多重PCR检测 应用多重PCR检测技术对脑脊液标本进行检测,主要检测19种CNS感染常见的病原体,本研究仅记录阳性或阴性结论。

1.2.4 分组及确诊 结合患者临床特征、实验室检测及辅助检查、经验性治疗结果,经过多学科会诊后最终给予患者确定性诊断,对于最终确诊为CNS感染的患者根据PCR检测结果分为PCR阳性组和PCR阴性组,将非CNS感染患者设为对照组。

1.3 统计学处理 采用SPSS23.0软件进行数据分析。首先对计量资料进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用Python(3.7.13 for windows 11)语言upsetplot包绘制Upset图,归纳PCR阴性CNS感染患者临床特征;Logistic回归模型分析PCR阴性CNS感染患者的临床特征。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况及组间临床资料比较 140例患者最终96例确诊CNS感染,96例CNS感染患者中有56例PCR阳性,据此分为PCR阳性组(56例)、PCR阴性组(40例)和对照组(44例)。PCR阳性组、PCR阴性组发热时间长于对照组($P < 0.05$),脑膜刺激征比例、意识障碍比例均高于对照组($P < 0.05$),PCR阳性组脑膜刺激征比例高于PCR阴性组($P < 0.05$),见表1。

2.2 3组实验室及辅助检查指标比较 PCR阳性组、PCR阴性组脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量、颅脑CT异常征象比例及脑电图重度改变比例均高于对照

组($P<0.05$),PCR 阳性组脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量及脑电图重度改变比例高于 PCR 阴性组($P<0.05$),见表 2。

2.3 PCR 阴性 CNS 感染患者临床特征的 Upset 分析 Upset 图显示,PCR 阴性 CNS 感染患者最常见的临床特征主要集中在脑脊液白细胞数 $>50\times 10^6/L$,脑电图重度改变、脑脊液蛋白量 $>0.2\text{ g/L}$ 、脑膜刺激征及发热时间 $>4\text{ d}$,见图 1。

2.4 PCR 阴性 CNS 感染的相关因素分析 以 PCR 阴性 CNS 感染为 1,非 CNS 感染为 0 作为结局变量,将表 1、表 2 中差异有统计学意义的指标赋值后带入 Logistic 回归方程进行分析,结果显示脑膜刺激征($OR=7.040$)、脑脊液白细胞数($OR=1.323$)、脑脊液蛋白量($OR=8.989$)、脑电图重度改变($OR=16.667$)与 PCR 阴性 CNS 感染独立有关($P<0.05$),见表 3。

表 1 3 组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

临床资料	PCR 阳性组($n=56$)	PCR 阴性组($n=40$)	对照组($n=44$)	χ^2/F	P
性别				0.048	0.977
男	31(55.36)	23(57.50)	25(56.82)		
女	25(44.64)	17(42.50)	19(43.18)		
平均年龄(岁)	43.29 $\pm$ 10.24	43.31 $\pm$ 9.79	43.18 $\pm$ 10.55	0.002	0.998
发热时间(d)	6.31 $\pm$ 1.57	6.29 $\pm$ 1.66	4.88 $\pm$ 1.55	12.063	<0.001
脑膜刺激征	46(82.14)	25(62.50) ^a	16(36.36)	21.953	<0.001
肌力异常	11(19.64)	7(17.50)	9(20.45)	0.125	0.939
意识障碍	28(50.00)	19(47.50)	10(22.73)	8.661	0.013
头痛	12(21.43)	9(22.50)	10(22.73)	0.028	0.986
恶心呕吐	15(26.79)	12(30.00)	13(29.55)	0.148	0.929
皮疹	9(16.07)	7(17.50)	7(15.91)	0.047	0.977
抽搐	5(8.93)	3(7.50)	3(6.82)	0.161	0.922

注:与 PCR 阳性组比较,^a $P<0.05$ 。

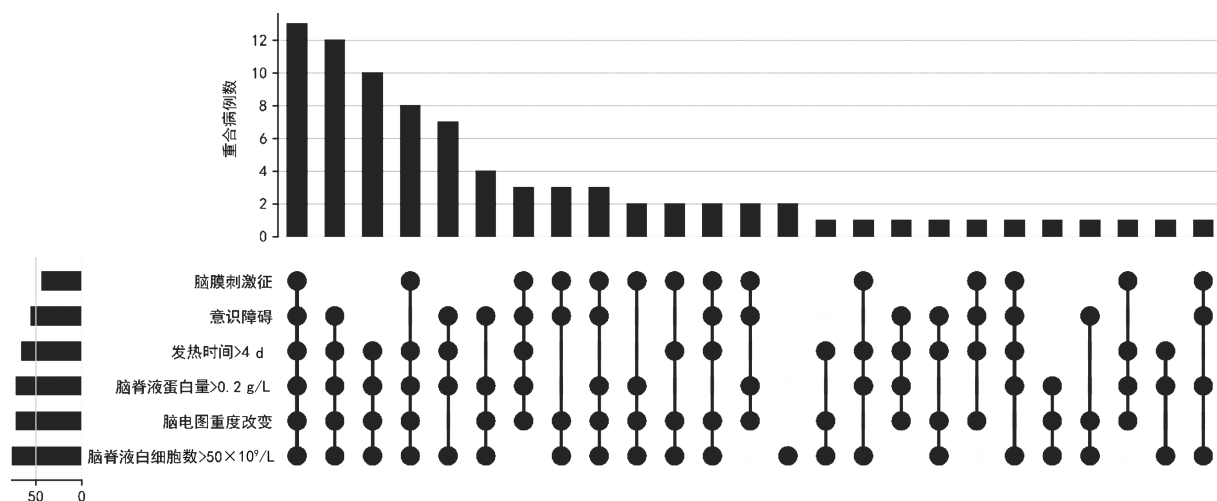
表 2 3 组实验室及辅助检查指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	PCR 阳性组($n=56$)	PCR 阴性组($n=40$)	对照组($n=44$)	F/χ^2	P
脑脊液检测指标					
白细胞数($\times 10^6/L$)	133.44 $\pm$ 18.74	89.33 $\pm$ 14.25 ^a	57.73 $\pm$ 9.82	315.641	<0.001
蛋白量(g/L)	0.47 $\pm$ 0.11	0.38 $\pm$ 0.10 ^a	0.24 $\pm$ 0.06	73.975	<0.001
脑电图改变				14.934	0.001
轻中度	30(53.57)	30(75.00)	41(93.18)		
重度	26(46.43)	10(25.00) ^a	3(6.82)		
颅脑 CT 异常征象	30(53.57)	22(55.00)	13(29.55)	7.373	0.025
血清学检查指标					
WBC($\times 10^9/L$)	11.25 $\pm$ 2.44	11.32 $\pm$ 2.53	11.37 $\pm$ 2.74	0.028	0.973
PLT($\times 10^9/L$)	288.48 $\pm$ 57.49	289.43 $\pm$ 50.75	295.27 $\pm$ 61.26	0.194	0.824
降钙素原(ng/mL)	2.34 $\pm$ 0.41	2.31 $\pm$ 0.39	2.42 $\pm$ 0.38	0.894	0.411
CRP(mg/L)	12.46 $\pm$ 3.57	12.54 $\pm$ 2.99	12.49 $\pm$ 2.87	0.007	0.993

注:与 PCR 阳性组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 CNS 感染患者 PCR 检测阴性的相关因素分析

项目	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
脑膜刺激征	1.952	0.769	6.436	0.011	7.040	1.559~31.796
脑脊液白细胞数	0.280	0.108	6.768	0.009	1.323	1.071~1.634
脑脊液蛋白量	2.196	0.515	18.167	<0.001	8.989	3.275~24.676
脑电图重度改变	2.813	0.821	11.755	0.001	16.667	3.337~83.237



3 讨论

以往临床上在怀疑患者存在 CNS 感染时往往采用腰椎穿刺脑脊液检测的方法来加以甄别,但传统的检测病原体方法耗时长,另外一些脑脊液指标受到个体差异的影响难以呈现阳性表达,极易出现漏诊或者误诊的情况,给患者带来了不必要的医疗负担。多重 PCR 技术的应用给临床快速甄别 CNS 感染带来了福音,通过多重 PCR 技术检测脑脊液中的病原体能够快速辨别脑脊液中是否存在致病病原体^[4-5]。但随着该技术在临床的不断推广,人们发现多重 PCR 技术的阳性检出率并不高。许多患者即使脑脊液中存在病原体,在多重 PCR 检测时也难以被检出,出现这种情况的原因可能是多种 PCR 技术是基于以往临床上常见的病原体来检测的,检测种类有限;另一方面可能受到样本量较少或者标本被污染的影响导致出现阴性结果^[6-7]。研究表明,虽然在临床上不同 CNS 感染的患者临床特征会出现较大差异,但从后期被确诊的 CNS 感染患者的临床特征中也不难发现此类患者仍有部分临床特征区别于非 CNS 感染患者^[8]。那么到底哪些临床特征在 CNS 感染患者中是特异性出现,如何确立一些比较科学的评价指标来帮助临床医生快速诊断 CNS 感染,已经逐渐成为医学界研究的热点。

本研究回顾性分析了新疆医科大学第二附属医院早期怀疑存在 CNS 感染的 140 例患者,通过多种判断指标最终确诊了 96 例患者为 CNS 感染,而 96 例 CNS 感染的患者经过多重 PCR 检测 56 例呈现阳性,仍存在 41.67% 的患者 PCR 检测阴性。通过对比不同患者的临床资料发现,CNS 感染的患者在发热时间、脑膜刺激征比例、脑电图重度改变、意识障碍、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量及颅脑 CT 异常征象方面与非 CNS 感染患者之间存在差异;PCR 阳性和 PCR 阴性的患者在意识障碍、颅脑 CT 异常征象、发热时间方面并不存在差异,但在脑膜刺激征比例、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量、脑电图重度改变比例

方面仍存在差异。Upset 图显示,PCR 阴性 CNS 感染患者最常见临床特征主要集中在脑脊液白细胞数 $>50 \times 10^6/L$,脑电图重度改变、脑脊液蛋白量 $>0.2 \text{ g/L}$ 、脑膜刺激征及发热时间 $>4 \text{ d}$;进一步分析发现脑膜刺激征、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量、脑电图重度改变与 PCR 阴性 CNS 感染有关。分析认为:脑电图作为诊断神经系统疾病的常用检查手段,当患者出现 CNS 感染时受到病原体侵犯颅内神经元的影响,脑电图会呈现相应特征性的改变^[9-10]。在临床上一些其他的因素也会引起脑电图改变,例如过度劳累、睡眠不足、癫痫等,同时一些药物的不良反应也会引起大脑异常放电,但临床研究显示,与颅内感染相比,非颅内感染因素所引起的脑电图异常多为轻度改变,少有重度改变的情况^[11]。PCR 阳性患者脑电图重度改变比例高于 PCR 阴性患者,临床上一般多认为这是由于病原体载量的关系^[12]。国外研究显示,颅内感染后病原体载量大的患者更易被脑脊液 PCR 检测出阳性^[13]。在排除一些罕见病原体致病原因后,这种解释是容易被临床医生所接受的。另外国内研究显示,脑电图呈现连续广泛的 δ 波与频发广泛性 δ 波被认为与 CNS 感染预后不良有关^[14]。脑脊液检测方面,一项关于 CNS 感染患者临床特征与预后的相关性研究中指出,因 CNS 感染死亡的患者中有 45.50% 存在脑脊液常规、生化指标检测异常,其中脑脊液白细胞数升高占 31.09%,脑脊液蛋白量升高占 22.29%、脑脊液糖水平降低、氯化物水平异常占 32.55%^[15]。本研究发现 CNS 感染的患者脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量均明显高于非 CNS 感染患者,但 PCR 阳性患者上述指标更高,这就提示笔者一旦在临床上通过脑脊液检测发现脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白量明显升高则应高度怀疑患者存在 CNS 感染,且这种升高的幅度与患者预后存在高度相关性。脑膜刺激征是脑膜受到炎症、出血、颅内压升高等因素刺激而出现的一组临床特征性症候群,国外一项多重 PCR 技术在重症监护病房 CNS 感染中的作用的研

究指出,脑膜刺激征作为一项预警性指标可以帮助医生快速决定是否行脑脊液 PCR 检测以确定患者是否存在颅内感染^[16]。另有研究提示,患者出现脑膜刺激征时在排除患者颅内存在出血、颅内压升高的前提下,提示病毒性脑膜炎的可能性更大^[17-18]。

相关研究还指出,CNS 感染的患者还会出现意识障碍、精神行为异常、抽搐、恶心呕吐、皮疹等一系列临床症状^[19-20]。在本研究中笔者也统计了所有可能出现的临床症状,很遗憾与非 CNS 感染相比并未得出差异性的结论,后期还需增大样本量、多中心进行对照研究。

综上所述,早期 PCR 阴性但高度怀疑存在 CNS 感染的患者可通过判断其临床特征及脑脊液指标来最终确诊 CNS 感染,对于提高临床诊断和治疗具有重要意义。

参考文献

[1] MUKHERJI S K. Central nervous system infections[J]. *Neuroimaging Clin N Am*,2023,33(1):23-29.

[2] VAN ZEGGEREN I E,EDRIDGE A,VAN DE BEEK D, et al. Diagnostic accuracy of VIDISCA-NGS in patients with suspected central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Infect*,2021,27(4):631-631.

[3] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会,北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)[J]. *中华神经外科杂志*,2021,37(1):2-15.

[4] BANERJEE R. Multiplex polymerase chain reaction testing to diagnose central nervous system infections-a double-edged sword[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*,2022,11(4):124-125.

[5] GAENSBAUER J T,FERNHOLZ E C,HISKEY L M, et al. Comparison of two assays to diagnose herpes simplex virus in patients with central nervous system infections[J]. *J Clin Virol*,2023,16(6):105528.

[6] 赵斯钰,吴言,郑妍妍,等. 高通量测序在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用[J]. *河北医科大学学报*,2021,42(8):963-966.

[7] 吴婷娜,王旻晋,钟方财,等. 疑似中枢神经系统感染患者脑脊液病原体多重 PCR 检测结果的研究[J]. *国际检验医学杂志*,2021,42(1):8-11.

[8] KHALILI M,RAHIMI-HAJIABADI H,AKBARI M, et al. Viral aetiology of acute central nervous system infections in children,Iran[J]. *J Med Microbiol*,2022,71(10):1122-1127.

[9] 戈玉媚,余淑素,郑晓珍. 急性中枢神经系统病毒感染儿童临床表现及近期预后影响因素[J]. *中国妇幼保健*,2023,38(18):3530-3533.

[10] VILA J,BOSCH J,MUÑOZ-ALMAGRO C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*,2021,39(8):403-410.

[11] DJUKIC M,LANGE P,ERBGUTH F,et al. Spatial and temporal variation of routine parameters: pitfalls in the cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infections[J]. *J Neuroinflammation*,2022,19(1):174.

[12] GHOWEBA Y,SAFIZADEH-SHABESTARI S A,MA-LIK Z A. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid multiplex polymerase chain reaction panel testing in patients with suspected central nervous system infections:a multi-center study in the united arab emirates[J]. *Cureus*,2024,16(1):e51906.

[13] NASSRALLAH B,BAMBERGER E,COHEN S,et al. The yield of CSF molecular testing in febrile neonates [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2021,40(7):1553-1557.

[14] 谭琪琪,晏翠芳,王梓宸,等. 341 例儿童病毒性中枢神经系统感染临床特征及预后不良相关危险因素分析[J]. *中国病毒病杂志*,2021,11(4):284-289.

[15] ROSHDY W H,KANDEIL A,FAHIM M,et al. Epidemiological characterization of viral etiological agents of the central nervous system infections among hospitalized patients in Egypt between 2016 and 2019[J]. *Virol J*,2023,20(1):170-175.

[16] ALNOMASY S F,ALOTAIBI B S,MUJAMAMMI A H,et al. Microbial aspects and potential markers for differentiation between bacterial and viral meningitis among adult patients[J]. *PLoS One*,2021,16(6):e0251518.

[17] WANG X,XU H,QIN L,et al. Metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid reveals etiological and microbiological features in patients with various central nervous system infections [J]. *FASEB J*,2024,38(14):e23812.

[18] AKKAYA O,GUVENC H I,YUKSEKKAYA S,et al. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis[J]. *Clin Lab*,2017,63(4):827-832.

[19] DEBBAGH F,HARRAR S,BABOKH F,et al. The contribution of multiplex polymerase chain Reaction in the diagnosis of central nervous system infections in intensive care units[J]. *Cureus*,2023,15(2):e35338.

[20] CARMONA R,CILLI A,DA-COSTA A C,et al. Pegivirus detection in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system infections of unknown etiology in brazil by viral metagenomics[J]. *Microorganisms*,2023,12(1):233-238.