

• 论 著 •

血清 NFP、MMP-2 联合 mNGS 在儿童中枢神经系统感染的临床价值*

张晓蒙, 苏 秦, 杨光路, 贾俊玲, 朝鲁门其其格[△], 李晓华
内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古呼和浩特 010000

摘 要:**目的** 探讨血清中神经丝蛋白(NFP)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)联合宏基因组二代测序技术(mNGS)检测在儿童中枢神经系统(CNS)感染中的临床价值。**方法** 选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月该院儿科收治的临床初步诊断为 CNS 感染的 120 例患儿,采用随机数表法将其分为传统方法组及 mNGS 组,每组 60 例,另选取同期该院儿科门诊未患 CNS 感染疾病的患儿 60 例为正常组。采用酶联吸附试验测定正常组、传统方法组及 mNGS 组患儿血清中 NFP、MMP-2 的表达水平,采用聚合酶链式反应(PCR)测定 NFP mRNA、MMP-2 mRNA 的表达水平;正常组、传统方法组及 mNGS 组检测患儿脑脊液中病原菌种类、比较阳性检测率、评价使用抗感染药物对检测率的影响及两组患儿的痊愈率;采用 Kappa 检测 mNGS 组血清中 NFP、MMP-2 的阳性率与 mNGS 阳性率在检测儿童 CNS 感染中的一致性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用二元 Logistic 回归计算联合预测因子,评价 NFP、MMP-2、mNGS 及联合预测因子在诊断儿童 CNS 感染性疾病的性能。**结果** 传统方法组及 mNGS 组血清中 NFP 及 MMP-2 表达水平明显高于正常组,且传统方法组及 mNGS 组 NFP mRNA 及 MMP-2 mRNA 阳性率高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。mNGS 组病原菌检出总阳性率高于传统方法组及正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),使用抗菌药物治疗对 mNGS 检出率并无影响($P>0.05$),mNGS 组住院 14 d 后痊愈率高于传统方法组,差异有统计学意义($P<0.05$)。mNGS 组中 NFP 阳性率与 mNGS 组总阳性率之间一致性 Kappa 值为 0.85,MMP-2 阳性率与 mNGS 组总阳性率之间一致性 Kappa 值为 0.92,两者差异均有统计学意义($P<0.05$)。在调整年龄、性别等因素后,血清 NFP 每上升 1 ng/mL,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.054 倍($OR=1.054,95\%CI:1.006\sim1.103,P<0.001$),血清 MMP-2 每上升 1 ng/mL,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.022 倍($OR=1.022,95\%CI:1.010\sim1.035,P<0.001$),mNGS 阳性率每上升 1%,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.387 倍($OR=1.387,95\%CI:1.023\sim1.412,P<0.001$)。**结论** 联合应用血清中 NFP、MMP-2 与 mNGS 在预测儿童 CNS 感染中具有良好的效能,可用于儿童 CNS 感染的初步筛查,具有较高的临床价值。

关键词:神经丝蛋白; 基质金属蛋白酶-2; 中枢神经系统感染; 儿童; 宏基因组二代测序
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.010 **中图法分类号:**R725.5
文章编号:1673-4130(2023)22-2739-06 **文献标志码:**A

Clinical value of serum NFP and MMP-2 combined with mNGS in the diagnosis of central nervous system infections in children*

ZHANG Xiaomeng, SU Qin, YANG Guanglu, JIA Junling, CHAO Lumen qiqige[△], LI Xiaohua
Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot, Inner Mongolia 010000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum neurofilament protein (NFP) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) combined with metagenomic next generation sequencing (mNGS) in children with central nervous system (CNS) infection. **Methods** A total of 120 children with initially diagnosed CNS infection admitted to the Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from September 2020 to March 2022 were randomly divided into traditional method group and mNGS group, and 60 children without CNS infection in the child health clinic of the hospital during the same period were selected as the normal group. The serum expression levels of NFP and MMP-2 in the normal group, the traditional method group and the mNGS group were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the ex-

* 基金项目:2022 年度自治区卫生健康科技计划项目(202201326);内蒙古医科大学“科技百万工程”项目(YKD2018KJBW-LH-019);2021 年度内蒙古自治区科技厅项目(2021GG0209)。

作者简介:张晓蒙,女,副主任医师,主要从事儿童重症医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangxiaomeng928@163.com。
网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20231024.1029.006> (2023-10-25)

pression level of NFP mRNA and MMP-2 mRNA was measured by polymerase chain reaction (PCR). The normal group, traditional method group and mNGS group were used to detect pathogenic bacteria in cerebrospinal fluid of children, the positive detection rate was compared, the effect of anti-infective drugs on the detection rate was evaluated, and the cure rate of the two groups was evaluated. The positive rates of NFP and MMP-2 in the serum expression of the mNGS group were consistent with the positive rate of mNGS in the detection of CNS infection in children. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and NFP, MMP-2, mNGS and co-predictors were calculated by binary Logistic regression to evaluate the performance of NFP, MMP-2, mNGS and co-predictors in the diagnosis of pediatric CNS infectious diseases. **Results** The serum levels expression of NFP and MMP-2 in the traditional method group and mNGS group were significantly higher than those in the normal group, and the positive rates of NFP mRNA and MMP-2 mRNA in the traditional method group and mNGS group were higher than those in the normal group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total positive rate of pathogenic bacteria in the mNGS group was higher than that in the traditional method group and normal group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Antibiotic treatment had no effect on the detection rate of mNGS ($P > 0.05$). The mNGS group had a higher cure rate after 14 days of hospitalization than the traditional method group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The consistency Kappa value between the positive rate of NFP and the total positive rate of mNGS was 0.85, and the consistency Kappa value between the positive rate of MMP-2 and the total positive rate of mNGS was 0.92, the difference between the two is statistically significant ($P < 0.05$). After adjusting for age, sex and other factors, the risk of CNS infection in children increased by 0.054 times for every 1 ng/mL increase in serum NFP ($OR = 1.054, 95\%CI: 1.006 - 1.103, P < 0.001$), the risk of CNS infection in children increased by 0.022 times ($OR = 1.022, 95\%CI: 1.010 - 1.035, P < 0.001$) for every 1 ng/mL increase in serum MMP-2, the risk of CNS infection in children by 0.387 times ($OR = 1.387, 95\%CI: 1.023 - 1.412, P < 0.001$) for each 1% increase in the positive rate of mNGS. **Conclusion** The combination of serum NFP, MMP-2 and mNGS has good efficacy in predicting List of infections of the CNS in children, which can be used for the preliminary screening of List of infections of the CNS in children, and has high clinical value.

Key words: neurofilament protein; matrix metalloproteinase-2; central nervous system infection; children; metagenomic next-generation sequencing

中枢神经系统(CNS)感染性疾病是各种病原体通过颅内感染而引起的,临床常见细菌性脑膜炎、化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎^[1-3]。儿童是CNS感染性疾病的高发人群,由于儿童的肢体感知能力及语言表达能力不足、早期不易获得病原学结果、临床表现特征不典型不利于进行鉴别,因此确诊时往往较为严重,有较高的致死率及致残率^[4]。目前CNS感染性疾病进行病原学诊断主要依靠传统微生物鉴定手段,不仅耗时较长而且其准确率较低,临床上急需一种新的检测方法及指标来提高诊断儿童CNS感染性疾病的灵敏度和准确率^[5-6]。神经丝蛋白(NFP)作为神经元特异性成分,对各种神经系统疾病如神经退行性疾病、神经元损伤有高度的灵敏度^[7]。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)是一类依赖钙、锌离子的内肽酶,具有降解细胞外基质作用,以维持细胞外基质的稳定作用^[8]。有研究表明,MMP-2可降解脑血管基底膜的成分、破坏血脑屏障、诱导白细胞聚集,参与病毒性及细菌性脑膜炎病理生理过程,对CNS感染性疾病具有诊断意义^[9]。近年来宏基因组二代测序技术(mNGS)的快速发展使准确、高效的确定病原成为可能。mNGS特点可以不依赖于传统的微生物培养,灵敏度高,直接对临床样本进行高通量测序^[10],且mNGS可用于

儿童各种感染性疾病病原诊断,尤其对于局灶感染病原诊断优势明显,因此本研究通过检测患儿血清中NFP、MMP-2表达水平并联合mNGS检测技术探讨其在CNS感染性疾病中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年9月至2022年3月本院儿科收治的临床初步诊断为CNS感染的120例患儿,采用随机数表法分为传统方法组及mNGS组,每组60例,其中,传统方法组男37例,女23例,平均年龄(8.3 ± 2.5)岁;mNGS组男35例,女25例,平均年龄(8.4 ± 2.1)岁。另选取同期本院儿科门诊收治的未患CNS感染疾病患儿60例为正常组,其中男32例,女28例,平均年龄(8.5 ± 2.2)岁。两组患儿的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院生物医学伦理委员会审查通过(伦理审查批件号:NMGYKDXLL052-2103),研究前获得患儿监护人书面知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)患儿年龄16岁以下,性别不限,均符合《诸福棠实用儿科学》(第八版)^[11]中的CNS感染诊断标准;(2)患儿多具有发热、头痛、颅内压升高、脑膜刺激征等临床表现;(3)初步诊断为化脓性脑膜炎、病毒NFP及MMP-2性脑(膜)

炎、结核性脑炎或真菌性脑炎；(4)临床资料完整可溯源。排除标准：(1)病史资料不全者；(2)最终诊断为免疫性脑炎者；(3)拒绝腰椎穿刺者；(4)凝血功能障碍者；(5)高颅压临界脑压者或生命体征不平稳者。

1.3 方法 抽取 3 组患儿外周静脉血 2~3 mL，加入肝素抗凝 30 min 后，以 2 000 r/min，4 ℃ 离心 10 min，吸取上层血清，利用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(北京索莱宝有限公司)检测 NFP、MMP-2 表达水平，操作严格按照说明书进行。

抽取 3 组患儿外周静脉血 2~3 mL，分离外周单核细胞，利用 Trizol 试剂(赛默飞世尔科技有限公司)提取总的 DNA，逆转录生成 cDNA，采用 SYBR Green PCR 试剂盒(天根生化科技有限公司)进行聚合酶链式反应(PCR)，进行实时 PCR 检测。PCR 扩增条件：预变性 95 ℃，10 min；循环(95 ℃ 变性 15 s，60 ℃ 退火 60 s)40 次，参照试剂盒进行分析。

参照李维等^[12]对标本采集要求进行脑脊液的采集：正常组、传统方法组及 mNGS 组患儿入院 72 h 内抽取脑脊液 3~5 mL，严格进行皮肤清洁消毒，控制颅内压以及放液速度，标本收集后立即分装至无菌管中，保证每根无菌标本管中的留取量≥1.2 mL，将 mNGS 组脑脊液放至干冰盒中立即进行 mNGS 送检，同时将传统方法组送入本院检验科进行检测，包括：脑脊液涂片、培养、染色镜检、抗原检测、PCR 检测。根据 CNS 感染特征确定参考数据库，所用数据库包括

细菌、病毒、真菌、寄生虫、支原体及结核分枝杆菌。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用两独立样本 t 检验。NFP 及 MMP-2 与 mNGS 阳性率之间采用 Kappa 一致性检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线，采用二元 Logistic 回归计算联合预测因子，评价 NFP、MMP-2、mNGS 及联合预测因子在诊断儿童 CNS 感染性疾病的性能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患儿血清中 NFP、MMP-2 表达水平及外周血 NFP mRNA、MMP-2 mRNA 阳性率比较 传统方法组及 mNGS 组血清中 NFP、mNGS 表达水平，外周血 NFP mRNA、MMP-2 mRNA 阳性率均高于正常组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两种方法病原菌及病原检测的阳性率进行比较 检出的病菌中，传统检测方法细菌检测以肺炎链球菌最为常见，病毒检测以单纯疱疹病毒最为常见，真菌检测中曲霉菌最为常见。mNGS 检测方法细菌检测以肺炎链球菌最为常见，病毒检测以单纯疱疹病毒最常见，真菌检测中曲霉菌最为常见，寄生虫感染中弓形虫最常见。mNGS 检出的总阳性率(71.67%)高于传统方法组(43.33%)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组患儿血清中 NFP、MMP-2 表达水平及外周血 NFP mRNA、MMP-2 mRNA 阳性率比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	NFP(ng/mL)	MMP-2(ng/mL)	NFP mRNA(+)	MMP-2 mRNA(+)
正常组	60	125.49±34.16	243.17±15.42	15(25.00)	21(35.00)
传统方法组	60	240.19±34.78*	303.12±13.89*	40(66.67)*	39(65.00)*
mNGS 组	60	243.37±30.24*	305.49±14.37*	39(65.00)*	41(68.30)*
<i>F</i> / χ^2		107.81	156.69	11.94	7.45
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.050	<0.050

注：与正常组相比，* $P < 0.05$ 。

表 2 正常组、传统方法组、mNGS 组检测出的病菌及阳性率比较[*n* 或 $n(\%)$]

病原菌	正常组	传统方法组	mNGS 组
细菌	1	7	10
肺炎链球菌	1	4	4
大肠埃希菌	0	0	1
单核细胞增生李斯特菌	0	0	1
脑膜炎奈瑟菌	0	1	1
流感嗜血杆菌	0	1	1
葡萄球菌	0	0	1
铜绿假单胞菌	0	1	0
鲍曼不动杆菌	0	0	1
病毒	1	8	13
单纯疱疹病毒	1	5	6
水痘-带状疱疹病毒	0	1	1
巨细胞病毒	0	1	1
EB 病毒	0	1	2

续表 2 正常组、传统方法组、mNGS 组检测出的病菌及阳性率比较[*n* 或 $n(\%)$]

病原菌	正常组	传统方法组	mNGS 组
柯萨奇病毒	0	0	1
星状病毒	0	0	2
真菌	0	5	7
新生隐球菌	0	0	1
念球菌	0	2	2
曲霉菌	0	3	4
寄生虫感染	0	1	5
弓形虫	0	1	3
蠕虫	0	0	2
支原体	1	3	4
肺炎支原体	1	3	4
分枝杆菌	0	2	4
结核分枝杆菌	0	2	4
总阳性率	3(5.00)	26(43.33)	43(71.67)*

注：与正常组、传统方法组相比，* P 均 < 0.05 。

2.3 使用抗菌药物对两种检测方法结果的比较 传统方法组入组前是否使用抗菌药物对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 使用抗菌药物对两种检测方法结果的比较[n(%)]		
项目	传统方法组	mNGS 组
使用抗菌药物阳性检出率	10(29.41)	21(65.63)
未使用抗菌药物阳性检出率	16(61.54)*	22(78.57)*
χ^2	6.19	1.23
P	<0.05	>0.05

注:与使用抗菌药物阳性检出率相比,* $P<0.05$ 。

2.4 两种方法对抗感染方案痊愈率的影响 患儿住院 14 d 后痊愈出院方面,mNGS 组痊愈率高于传统方法组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两种方法对抗感染方案痊愈率的影响		
组别	n	痊愈率[n(%)]
传统方法组	60	17(28.33)
mNGS 组	60	37(61.67)*
χ^2		13.47
P		<0.001

注:与传统组相比,* $P<0.05$ 。

2.5 比较 mNGS 组中血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 的阳性率一致性 60 例患儿中,血清阳性率 Kappa 一致性检验结果显示,Kappa 值分别为 0.85、0.92 ($P<0.001$),均具有较高一致性。见表 5。

表 5 NFP 结果与 mNGS 结果的一致性(n)							
血清 NFP	mNGS			血清 MMP-2	mNGS		
	阳性	阴性	总计		阳性	阴性	总计
阳性	39	0	39	阳性	41	0	41
阴性	4	17	21	阴性	2	17	19
合计	43	17	60	合计	43	17	60

2.6 血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 阳性率对诊断 CNS 感染性疾病的影响 以儿童是否诊断为 CNS 感染性疾病为因变量(mNGS 组为病例组、正常组为对照组),以血清 NFP、MMP-2、mNGS 阳性率为自变量,在调整年龄、性别等因素后,血清 NFP 每上升 1 ng/mL,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.054 倍($OR=1.054,95\%CI:1.006\sim1.103,P<0.001$),血清 MMP-2 每上升 1 ng/mL,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.022 倍($OR=1.022,95\%CI:1.010\sim1.035,P<0.001$),mNGS 阳性率每上升 1%,儿童 CNS 感染的风险则增加 0.387 倍($OR=1.387,95\%CI:1.023\sim1.412,P<0.001$),见表 6。

2.7 血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 阳性率对预测儿童 CNS 感染的价值 绘制 ROC 曲线,通过最大约登指数获得各指标最佳截断值,结果提示儿童血清 NFP、血清 MMP-2、mNGS 阳性率及联合预测因子在预测儿童 CNS 感染中均具有一定的效能,联合预测因子的灵敏度和特异度均高于单独检测($P<0.05$)。见图 1、表 7。

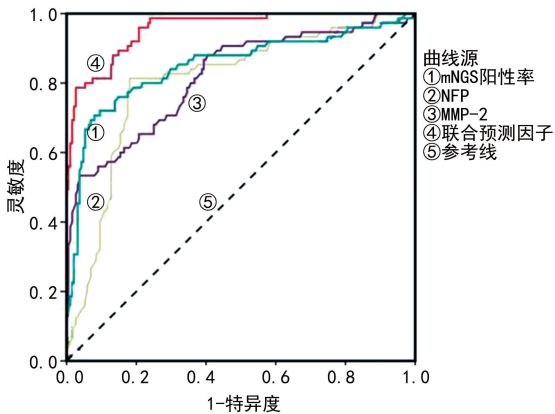


图 1 血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 阳性率对预测儿童 CNS 感染的价值

表 6 血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 阳性率对诊断 CNS 感染性疾病的 Logistic 回归分析						
变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
NFP(ng/mL)	0.078	0.023	5.001	1.054	1.006~1.103	<0.001
MMP-2(ng/mL)	0.052	0.006	12.951	1.022	1.010~1.035	<0.001
mNGS 阳性率(%)	0.083	0.031	7.288	1.387	1.023~1.412	<0.001

表 7 血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 阳性率对预测儿童 CNS 感染的价值(n=120)						
指标	最佳截断值	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
NFP	11.31 ng/mL	0.710	0.641~0.776	<0.001	75.3	70.2
MMP-2	8.32 ng/mL	0.735	0.661~0.804	<0.001	69.7	73.4
mNGS 阳性率	12.51%	0.807	0.744~0.864	<0.001	81.3	81.9
联合预测因子	—	0.957	0.931~0.981	<0.001	91.3	94.7

注:—表示无数据。

3 讨论

CNS 感染具有发病率高、致残致死率高、病情发

展迅速等特点,是由细菌、病毒、真菌、结核分枝杆菌、寄生虫、螺旋体、衣原体等病原微生物侵犯 CNS 的实

质、被膜及血管等引起的急性或慢性炎症性(或非炎症性)疾病。及时进行病因学诊断、明确具体病原微生物类型对疾病的治疗及患者预后有着至关重要的作用,但仅依靠传统检测方法确定病原学诊断往往比较局限且确诊率也十分有限。脑脊液培养是细菌性脑膜炎诊断的金标准,但一般需要一定的培养周期^[13],且进行腰椎穿刺具有一定风险,操作不当易出现脑疝、引起低颅压、颅内感染及马尾神经受损等症状,患儿依从性较差加重腰椎穿刺风险。因此急需新的检测手段及生物标志物应用到 CNS 感染的诊断中。

NFP 作为蛋白质聚合物可用于构成神经细胞轴突中间丝,使神经纤维富有弹力易于伸展、防止断裂。NFP 活性一旦下降,将破坏神经细胞的功能稳定、正常形态结构及神经纤维弹性^[14],当神经元受损或轴突退化时,NFP 蛋白被释放入血或脑脊液中,因此脑脊液和血浆中对 NFP 进行检测可用作神经疾病中轴突损伤的指标。刘建宏等^[15]研究表明在窒息新生儿血清中 NFP 及 Nrf2 表达水平明显升高,与新生儿窒息早期脑损伤具有相关性,且对诊断患儿窒息早期脑损伤具有诊断意义。有研究表明急性感染单纯病毒 1 型脑炎后 45 d 内,除 NFP 外,细胞损伤标志物浓度下降^[16-17]。MMP 家族由成纤维细胞、中性粒细胞、吞噬细胞和肿瘤细胞合成及分泌。MMP-2 作为 MMPs 家族中一员由星形胶质细胞合成在宿主受损时被激活,且 MMP-2、MMP-3、MMP-9 等可切割紧密连接蛋白,导致星形胶质细胞从实质基底膜分离,从而破坏血脑屏障。ASHLEY 等^[18]认为 MMP-2 浓度增加与星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞等受感染的脑细胞之间存在关联性。LIND 等^[19]研究表明 MMP-2 参与由水痘-带状疱疹病毒引起的 CNS 感染当中,且脑脊液及血清中 MMP-2 含量与脑炎患者的严重程度呈正相关,并且发现在脑炎、脑膜炎及亨特综合征患者的脑脊液中 MMP-2 增加了 10 000 倍。本研究发现传统方法组及 mNGS 组患儿血清中 NFP 及 MMP-2 的表达水平显著高于正常组,且 NFP mRNA 及 MMP-2 mRNA 阳性检测率显著高于正常组,提示通过检测血清中 NFP 及 MMP-2 表达水平可对 CNS 感染的初步筛查具有积极意义。

mNGS 作为一种新兴的分子诊断技术广泛运用到微生物研究及检测领域,具有无需对病原体进行分离培养、检测范围广、无需靶向扩增、灵敏度高等特点,可一次性直接对样本所包含的细菌、真菌、病毒、寄生虫乃至未知的病原体等微生物进行高精度、高维度地分析研究,打破了传统微生物检验的局限。当前,mNGS 是有望满足临床对感染性疾病诊疗“快速、准确、全面”需求的技术路线之一。GRANEROD 等^[20]对 203 例 CNS 病例综合采用各种传统方法对病

原学进行诊断,确诊率相对较高但仍仅为 63%。近年来 mNGS 在感染领域体现出的突出作用而备受关注,不但在目前已知可导致 CNS 感染的病原体方面发挥重要的诊断价值,而且在罕见病原体和跨物种传播病原体检测方面也发挥了无可替代的作用。本研究发现使用 mNGS 技术检测 CNS 感染性疾病患儿脑脊液中的病原菌总有效率远高于传统技术;mNGS 阳性检出率不受抗菌药物治疗的影响且经 mNGS 检测指导进行抗菌药物方案调整,mNGS 组痊愈率高于传统方法组;血清中 NFP 及 MMP-2 阳性率与 mNGS 阳性率均具有高度一致性。二元 Logistic 回归分析显示,血清 NFP、MMP-2、mNGS 阳性率升高均是儿童发生 CNS 感染的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 的联合预测因子在预测儿童 CNS 感染中具有较高的灵敏度和特异度,提示联合应用血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 可增加儿童 CNS 感染的诊断的效能。

血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 的联合诊断儿童 CNS 感染具有一定的先进性,但其局限性也不容忽视。首先,mNGS 检测需采集患儿入院 72 h 内脑脊液标本,采集操作较为复杂,患儿与家长的配合度不高;其次,对于血清 NFP、MMP-2 与 mNGS 的检测需购买专业试剂盒和配套检测仪器,目前检测成本较高,经济方面限制其在临床应用的进一步推广。

综上所述,CNS 感染性疾病的患儿血清中 NFP 及 MMP-2 水平可对 CNS 感染的初步筛查具有积极意义;mNGS 检测灵敏度高于传统检验方法、不受抗菌药物治疗影响,可指导抗菌药物方案调整,有效提高患儿痊愈率;血清中 NFP 及 MMP-2 阳性率与 mNGS 阳性率均具有高度一致性,联合应用血清中 NFP、MMP-2 与 mNGS 在预测儿童 CNS 感染中具有较好的效能,可用于儿童 CNS 感染的初步筛查,具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 王彩云,许红梅,田姣,等. 儿童急性细菌性脑膜炎多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志,2022,60(10):1045-1053.
- [2] 李承,孙丹,王晶,等. 90 例儿童化脓性脑膜炎病原学及临床表现和预后[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(18):2856-2859.
- [3] 张世玲,宋春兰,成怡冰,等. 儿童细菌性脑膜炎与病毒性脑炎临床及实验室检查特点[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(6):924-928.
- [4] 徐锦,朱训华. 儿童中枢神经系统病毒感染实验室诊断的现状与思考[J]. 中华检验医学杂志,2022,45(6):563-567.
- [5] KHATIB U,VAN DE BEEK D,LEES J A,et al. Adults

with suspected central nervous system infection; a prospective study of diagnostic accuracy[J]. *J Infect*, 2017, 74 (1):1-9.

[6] GUAN H, SHEN A, LV X, et al. Detection of virus in CSF from the cases with meningoencephalitis by next-generation sequencing[J]. *J Neurovirol*, 2016, 22(2):240-245.

[7] YUAN A, NIXON R A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:689938.

[8] HINGORANI D V, LIPPERT C N, CRISP J L, et al. Impact of MMP-2 and MMP-9 enzyme activity on wound healing, tumor growth and RACPP cleavage[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0198464.

[9] SULIK A, CHYCZEWSKI L. Immunohistochemical analysis of MMP-9, MMP-2 and TIMP-1, TIMP-2 expression in the central nervous system following infection with viral and bacterial meningitis[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(4):437-442.

[10] 宋振举, 童朝阳. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 30(2):151-155.

[11] 胡亚美, 江载芳, 申昆, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:479.

[12] 李维, 卓超, 许建成, 等. mNGS 在检验与临床中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(1):1-7.

[13] 中华预防医学会. 脑膜炎奈瑟菌感染的临床学进展[J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(2):238-242.

[14] 李晓捷, 宋锐, 孙忠人. 针刺对脑损伤仔鼠脑神经丝蛋白表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 15(3):206-207.

[15] 刘建宏, 黄方. 血清 NFP、Nrf2 水平与新生儿窒息早期脑损伤的关系[J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(7):787-791.

[16] STUDAHL M, ROSENGREN L, GÜNTHER G, et al. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction[J]. *J Neurol*, 2000, 247(8):636-642.

[17] SPINDLER K R, HSU T H. Viral disruption of the blood-brain barrier[J]. *Trends Microbiol*, 2012, 20(6):282-290.

[18] ASHLEY S L, PRETTO C D, STIER M T, et al. Matrix metalloproteinase activity in infections by an encephalitic virus, mouse adenovirus type 1[J]. *J Virol*, 2017, 91(6):1412-1416.

[19] LIND L, ERIKSSON K, GRAHN A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):42.

[20] GRANEROD J, AMBROSE H E, DAVIES N S W, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in england: a multicentre, population-based prospective study published correction appears in *Lancet Infect Dis*[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12):835-844.

(收稿日期:2023-01-22 修回日期:2023-06-12)

(上接第 2738 页)

[14] FADAEI R, MORADI N, KAZEMI T, et al. Decreased serum levels of CTRP12/adipolin in patients with coronary artery disease in relation to inflammatory cytokines and insulin resistance[J]. *Cytokine*, 2019, 113(1):326-331.

[15] 刘禹彤, 潘佳秋, 孙赫聪, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 CTRP12 水平与相关因素分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(24):3075-3077.

[16] TAN S Y, LEI X, LITTLE H C, et al. CTRP12 ablation differentially affects energy expenditure, body weight, and insulin sensitivity in male and female mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(1):E146-E162.

[17] SHANAKI M, MORADI N, FADAEI R, et al. Lower circulating levels of CTRP12 and CTRP13 in polycystic ovarian syndrome: irrespective of obesity[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12):e0208059.

[18] TAN S Y, LITTLE H C, SARVER D C, et al. CTRP12 inhibits triglyceride synthesis and export in hepatocytes by suppressing HNF-4 α and DGAT2 expression[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(19):3227-3239.

[19] ZHENG J, LIU J, HONG B S, et al. Circulating betatrophin/ANGPTL8 levels correlate with body fat distribution in individuals with normal glucose tolerance but not those with glucose disorders[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1):51.

[20] YE J, QIN Y, WANG D, et al. The relationship between circulating ANGPTL8/betatrophin concentrations and adult obesity: a meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:5096860.

[21] IZUMI R, KUSAKABE T, NOGUCHI M, et al. CRISPR/cas9-mediated angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9):1575-1585.

(收稿日期:2023-02-09 修回日期:2023-06-29)