

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222530

· 论 著 ·

不同方法在中枢神经系统感染病原学诊断中的价值

曾国芬¹, 李晓杰², 梁家隐², 韩翔飞¹, 雷姿颖¹, 徐乐加³, 陈兰婷¹, 胡 波², 高志良¹, 刘 静¹

(中山大学附属第三医院 1. 感染科; 2. 检验科; 3. 药剂科, 广东 广州 510630)

[摘要] **目的** 探讨自动化核酸快速检测设备 FilmArray meningitis/encephalitis (FA ME) panel、宏基因组第二代测序(mNGS)在中枢神经系统(CNS)感染病原学诊断中的价值。**方法** 收集 2020 年 6 月—2021 年 1 月中山大学附属第三医院收治的 29 例疑似 CNS 感染患者脑脊液标本, 进行 FA ME 检测及 mNGS, 结合细菌/真菌培养, 以及病毒核酸/血清学结果, 比较 FA ME、mNGS 在 CNS 感染病原学诊断中的效果。**结果** FA ME、mNGS 细菌阳性率分别为 7.1%、9.1%, 数值略高于细菌培养 3.4%, 差异无统计学意义($P = 1.000$)。真菌方面, FA ME、mNGS 阳性率分别为 10.7%、13.6%, 均低于真菌培养(17.2%), 差异具有统计学意义($P = 0.003$)。FA ME、mNGS 检测病毒的阳性率分别为 3.6%、18.2%, 高于院内病毒核酸/血清学检测(0)。**结论** FA ME、mNGS 目前不足以代替院内常规检测, 但可作为传统检测的补充手段提高 CNS 感染病原体检出水平。

[关键词] 中枢神经系统感染; 病原体诊断; FA ME panel; 二代测序

[中图分类号] R446.5

Value of different methods in pathogenic diagnosis of central nervous system infection

ZENG Guo-fen¹, LI Xiao-jie², LIANG Jia-yin², HAN Xiang-fei¹, LEI Zi-ying¹, XU Le-jia³, CHEN Lan-ting¹, HU Bo², GAO Zhi-liang¹, LIU Jing¹ (1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Laboratory Medicine; 3. Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of FilmArray meningitis/encephalitis (FA ME) panel and metagenomics next-generation sequencing (mNGS) in pathogenic diagnosis of central nervous system (CNS) infection. **Methods**

Cerebrospinal fluid (CSF) specimens from 29 patients with suspected CNS infection in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between June 2020 and January 2021 were collected for FA ME panel detection and mNGS, combined with bacterial/fungal culture and viral nucleic acid/serological detection results, effects of FA ME and mNGS in the pathogenic diagnosis of CNS infection were compared. **Results** The positive rates of FA ME and mNGS were 7.1% and 9.1% respectively, which were slightly higher than 3.4% of bacterial culture, there was no significant difference ($P = 1.000$). In terms of fungi, positive rates of FA ME and mNGS were 10.7% and 13.6% respectively, which were both lower than those in fungal culture (17.2%), difference was significant ($P = 0.003$). The positive rates of virus detected by FA ME and mNGS were 3.6% and 18.2% respectively, which were higher than those detected by nucleic acid/serology in hospital (0). **Conclusion** FA ME and mNGS are not enough to replace the current routine detection in hospital, but may be used as an adjunctive tool to improve the detection level of CNS infection pathogens.

[Key words] central nervous system infection; pathogen diagnosis; FA ME panel; next-generation sequencing

[收稿日期] 2022-02-16

[基金项目] 中华国际医学交流基金会中青年医学研究专项基金(Z-2018-35-2003); 中山大学附属第三医院临床医学研究专项基金(远航计划, YHJH201904)

[作者简介] 曾国芬(1987-), 女(汉族), 江西省赣州市人, 主治医师, 主要从事感染性疾病研究。

[通信作者] 刘静 E-mail: liuj26@mail.sysu.edu.cn

中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染是常见的致残、致死性疾病,2017 年全球患病人数约有 1 730 万例,伤残生活年数超过 145 万^[1]。高效、准确的病原体诊断是正确治疗的前提^[2],在 CNS 感染的诊治中发挥着关键作用。然而,常规的病原体检测技术,如直接镜检(革兰染色、墨汁染色等)、细菌/真菌培养、抗原抗体检测、传统核酸检测具有敏感性低、特异性差、通量低等缺点,难以满足临床的需求。文献报道,几乎有一半的脑膜脑炎患者没有确定病因^[3],无明确病原体脑炎的病例更是高达 69.8%^[4]。快速分子诊断是新兴的病原体诊断技术,具有检测周期短、操作简单,可有效提高病原体诊断及指导抗微生物治疗等优点。近年来宏基因组第二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)广泛运用于临床,提高了诊断水平,但存在缺乏检测标准、耗时长、背景菌干扰大等困境^[5]。FilmArray meningitis/encephalitis (FA ME) panel 是一款基于多重 PCR (polymerase chain reaction)原理的自动化快速分子诊断设备,可在 1 h 检测 14 种最常见的急性 CNS 感染病原体。2015 年 FA ME 被美国食品药品监督管理局批准用于临床,目前已在海外多个国家使用,但在我国大陆的使用较少。本研究以某院收治的疑似 CNS 感染患者为研究对象,回顾性分析 FA ME 及 mNGS 在 CNS 感染病原体诊断的效果,并结合细菌/真菌培养、病毒核酸/血清学结果进行比对分析,帮助临床医生正确认识以上方法的检测性能,提高 CNS 感染的诊断水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心、回顾性、观察性研究。以 2020 年 6 月—2021 年 1 月中山大学附属第三医院收治的疑似 CNS 感染患者为研究对象,采取以下纳入与排除标准收集脑脊液(CSF)标本进行 FA ME 检测。纳入标准为:(1)有 CNS 感染的临床表现,如发热、头痛、呕吐或意识改变,神经定位体征等;(2)患者均已进行入院常规检测,如血常规、炎症指标、CSF 常规及生化、CSF 涂片或培养等项目;(3)CSF 常规显示白细胞(WBC)升高;(4)主管医生认为不能排除 CNS 感染的患者。排除标准:外伤导致的 CNS 感染。病原学诊断细菌、真菌以培养为金标准,病毒以病毒核酸或血清学检测为金标准。研究最终纳入患者 29 例。所有的检测结果均由主管

医疗组医生根据患者临床情况(症状、体征、实验室检查、影像学检查及治疗反应等)进行分析,作出最终诊断。本项目遵循的程序符合伦理学标准,已通过中山大学附属第三医院医学伦理委员会批准,伦理批件号为:中大附三医伦[2020]02-130-01,临床试验注册号为 ChiCTR2000038045。

1.2 FA ME panel FA ME panel 是利用巢式多重 PCR 技术进行的一站式多重病毒体分子检测系统。该设备集核酸提取、扩增及产物检测为一体,同时检测 14 种常见 CNS 感染的病原体,包括 6 种细菌(大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、产单核细胞李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌、无乳链球菌、肺炎链球菌),1 种真菌(新生隐球菌)和 7 种病毒(巨细胞病毒、肠病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘带状疱疹病毒)。本研究严格按照厂家说明书使用 FA ME 进行检测。

1.3 mNGS 本研究的 mNGS 检测结果来自于金城、予果生物、杰毅生物等测序公司。基本检测流程包括标本采集、核酸提取、文库建立和生物信息学分析。mNGS 结果判断标准参考既往文献^[6]。

1.4 实验室检查 所有人组患者由主管医生根据临床情况安排入院常规检测项目,包括血常规、炎症指标、血清学检测、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)核酸、EB 病毒核酸、CSF 常规、CSF 生化、隐球菌抗原、CSF 涂片或培养等项目。各检测项目均根据规范的检测流程在医院检验科完成。

1.5 统计分析 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。患者临床特征、病原体检出情况采用例数及百分比表示,组间差异比较采用 Fisher's 确切概率检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义

2 结果

2.1 患者临床资料 29 例 CNS 疑似感染患者,男性 23 例(79.3%),24 例(82.8%)患者年龄 ≥ 18 岁。29 例患者均进行 FA ME 检测,1 例为无效检测。22 例患者完成了 mNGS 检测。所有患者根据临床需要接受入院血常规、炎症指标、血清学、核酸、CSF 常规及生化、CSF 涂片或培养等院内检测。29 例患者进行腰穿,其中 22 例(75.9%)患者在腰穿前使用了抗菌药物。26 例(89.7%)患者为社区获得 CNS 感染,3 例(10.3%)为医院术后相关感染。临床特征资料见表 1。

表 1 29 例 CNS 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 29 patients with CNS

特征	例数	比率(%)
男性	23	79.3
年龄≥18 岁	24	82.8
白细胞增多	15	51.7
中性粒细胞增多	18	62.1
降钙素原(PCT)升高*	20	76.9
C 反应蛋白(CRP)升高*	18	69.2
CSF		
WBC(×10 ⁶ /L)		
8~500	24	82.8
>500	5	17.2
蛋白(g/L)		
0.15~1	13	44.8
>1	16	55.2
葡萄糖(mmol/L)		
<2.5	7	24.1
≥2.5	22	75.9
氯(mmol/L)		
<121	20	69.0
≥121	9	31.0
腰穿前使用抗菌药物治疗		
是	22	75.9
否	7	24.1
社区获得性感染	26	89.7
医院获得性感染	3	10.3

注: * 表示分母均为 26 例。

2.2 病原体检出情况 FA ME、mNGS 细菌阳性率分别为 7.1%、9.1%，数值高于细菌培养(3.4%)，但差异无统计学意义($P = 1.000$)。FA ME 检出的病原体分别为产单核细胞李斯特菌(2 株)、大肠埃希菌(1 株)、肺炎链球菌(1 株)，其中 2 株产单核细胞李斯特菌经临床综合判断后为假阳性。mNGS 分别检出肺炎链球菌、草分枝杆菌、无乳链球菌各 1 株，其中草分枝杆菌经临床判断为污染菌。培养获得耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、藤黄微球菌及模仿葡萄球菌各 1 株，结合临床判断藤黄微球菌、模仿葡萄球菌为污染菌。1 例患者 mNGS 及细菌培养阴性，FA ME 检出大肠埃希菌，符合患者病情，判断为感染病原体。

真菌方面，FA ME、mNGS 阳性率分别为 10.7%、13.6%，均低于真菌培养(17.2%)，差异具有统计学意义($P = 0.003$)。FA ME 及培养检出的真菌均为隐球菌，mNGS 检出隐球菌外，有 1 株为念珠菌属。其中念珠菌属经临床判断为假阳性。FA ME 未检出的病例为隐球菌负荷最低的 2 例患者。

FA ME、mNGS 对于病毒阳性率分别为 3.6%、18.2%，高于院内病毒核酸/血清学检测(0)。FA ME 检出巨细胞病毒(CMV)及单纯疱疹病毒 2 型各 1 株，其中 CMV 结果经临床综合判断后为假阳性。mNGS 分别检出 CMV 4 株，人类(伽马)疱疹病毒 4 型、EB 病毒及鼻病毒 B 各 1 株。其中 2 株 CMV 经临床判断为假阳性。1 例患者 mNGS 及院内病毒核酸/血清学检测均为阴性，FA ME 检出单纯疱疹病毒 2 型，经临床判断符合患者病情，判断为感染病原体。3 例患者 FA ME 及院内病毒核酸/血清学检测为阴性，mNGS 分别人类(伽马)疱疹病毒 4 型、鼻病毒 B 和 CMV，经临床判断为感染病原体。见表 2、3。

表 2 FA ME、mNGS、金标准方法病原体检出情况

Table 2 Pathogens detected by FA ME panel, mNGS and the gold standard method

病原体	病原体检出数		
	FA ME	mNGS	金标准
细菌			
大肠埃希菌	1	-	-
肺炎链球菌	1	1	-
无乳链球菌	-	1	-
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	-	-	1
真菌			
新型/格特隐球菌	3	3	5
病毒			
CMV	-	2	-
单纯疱疹病毒 2 型	1	-	-
人类(伽马)疱疹病毒 4 型	-	1	-
EB 病毒	-	1	-
鼻病毒 B	-	1	-

同时完成 FA ME、mNGS 和院内检测三种方法的 21 例患者，2 例检出隐球菌，11 例检测结果为阴性，三种检测方法结果一致。

表 3 FA ME、mNGS、金标准方法病原体检出率

Table 3 Positive rates of pathogens detected by FA ME panel, mNGS and the gold standard method

病原体	阳性率(%)			Fisher's 确切概率	
	FA ME (n = 28)	mNGS (n = 22)	金标准 (n = 29)	P ¹	P ²
细菌	7.1	9.0	3.4	1.000	NA
真菌	10.7	13.6	17.2	0.003	0.003
病毒	3.6	18.2 ³	0	NA	NA

注:1. FA ME VS 金标准;2. mNGS VS 金标准;3. 1 例患者同时检出 CMV、EB 病毒, NA: 不适用。

3 讨论

CNS 感染是临床的危急重症,标本采集前普遍使用抗菌药物,加之 CSF 中病原菌负荷本身较低,传统的院内检测病原体方法确诊率很不理想。快速、准确的病原学诊断是目前研究的重要方向。近年来,一系列快速分子诊断设备的涌现使得许多疑难的、新的病原体诊断成为可能。本研究结果显示,FA ME 在 CNS 感染病原体诊断中具有积极的作用。3 例患者院内检测阴性,而 FA ME 检测明确了病原体,分别为大肠埃希菌、肺炎链球菌、单纯疱疹病毒 2 型感染。

病原学快速诊断使早期的特异性治疗成为可能,虽然 FA ME 很有吸引力,但需要注意假阳性及假阴性的情况。文献^[7]报道,FA ME 检出 1 型单纯疱疹病毒假阳性,导致结核性脑膜炎病例误诊为病毒性脑炎而延误病情。本研究结果亦显示,FA ME 检出的 2 株产单核细胞李斯特菌及 1 株 CMV 经临床认定为假阳性。研究^[3,8-9]发现,FA ME 在隐球菌诊断方面出现假阴性,甚至在隐球菌抗原、涂片及培养均获得阳性结果的病例中仍未能检出隐球菌。本组 5 例隐球菌感染病例中,FA ME 检出率为 60.0%,培养阳性率为 60.0%,墨汁染色及隐球菌抗原阳性率均高达 100%。因此,当怀疑隐球菌性脑膜炎时,建议使用细菌涂片、培养作为首选的检查方法。另一方面,FA ME 包含自动化报告输出系统,检测完成后可自动报告结果,有研究发现自动化报告存在假阴性^[10]。本组病例检测过程中有 3 例(1 例大肠埃希菌及 2 例产单核细胞李斯特菌)原始报告呈假阴性。临床实践中不应盲目相信 FA ME 报告系统输出的结果,而应检查每个病原体靶标的溶解曲线后作出最后结论,必要时复查。特别是对于免疫抑

制患者,FA ME 的数据目前尚缺乏,在 FA ME 出现阳性结果时注意甄别是否为责任病原菌,而结果为阴性时也应慎重下结论,避免假阴性,不应盲目减少经验性治疗,以免延误病情^[7,11]。

本研究显示,产单核细胞李斯特菌及 CMV 是 CNS 感染中假阳性率最高的病原体。产单核细胞李斯特菌是一种革兰阳性杆菌,是重要的食源性病原体,可导致多种临床综合征,包括母婴感染、败血症和 CNS 感染等^[12]。神经李斯特菌病是致命的 CNS 感染,研究显示仅 39% 的神经李斯特菌病患者存活并完全康复,长期的后遗症超过了细菌性脑膜炎和感染性脑炎^[12-14]。产单核细胞李斯特菌对头孢类抗生素天然耐药,常规针对脑膜炎的经验性治疗不能充分治疗该菌引起的颅内感染,而传统培养的阳性率低^[15],临床表现缺乏特异性^[12],故神经李斯特菌病的诊断常常面临困境。有学者认为,FA ME 检测产单核细胞李斯特菌病原是特别有利的,因为针对这些病原体的 PCR 检测在其他商业检测方法中不常用^[3]。已有文献报道,培养阴性的 CNS 感染,FA ME 快速诊断出产单核细胞李斯特菌脑干脑炎,进而及时采用特异性的抗菌治疗挽救了患者生命,同时减少了不必要的抗菌药物暴露^[15]。然而,产单核细胞李斯特菌广泛存在于自然界中,腰穿操作、标本检测等过程中均可能受到环境污染,本研究中 FA ME 检出的 2 株李斯特菌均被证实为污染菌,无特异性抗李斯特菌治疗即好转。因此,临床实践中应特别注意结合临床和检测结果,进行综合判断。

CMV 易引起潜伏感染,故 CSF 中容易被检测到。CSF 中 CMV 的检出可能为原发感染,也可能是潜伏感染或感染的再激活^[16],是否为真正的责任病原体需综合临床情况。事实上,FA ME 中的疱疹病毒,包括单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、CMV、水痘-带状疱疹病毒、人疱疹病毒 6 型均可出现类似假阳性的情况,临床实践中应注意甄别^[16]。另一方面,Hanson 等^[17]曾报道 FA ME 出现 CMV 假阴性的情况。本研究中有 1 例病例 FA ME 检测 CMV 阴性,mNGS 检测阳性,而结合临床最终考虑为 CMV 脑膜脑炎。研究发现,FA ME 的病毒检测敏感性低于单基因 PCR 检测^[18],因此,推测该假阴性的结果可能由样本中病毒载量低导致,亦可能受限于 FA ME 对病毒的检测性能^[19]。

FA ME 主要针对社区获得性 CNS 感染病原体,不适合用于院内感染的 CSF 标本^[20],有学者认为医院或术后脑膜炎的患者不应进行 FA ME 检测^[7]。本

组 3 例医院获得的 CNS 感染病例 FA ME 检测均为阴性,亦支持该观点。

mNGS 是目前临床上广泛使用的新型病原学诊断手段。通过对临床样本的 DNA 或 RNA 进行鸟枪法测序,可以无偏倚地检测多种病原微生物,但因价格较高,操作过程复杂,检测流程及结果判读缺乏统一的标准等原因,导致推广受到一定的限制。尚无官方机构正式批准的适应证及推荐领域,结果原则上需要其他方法验证,不能单独作为病原学确诊或排除的证据^[21]。在 CNS 感染中,mNGS 已成功检测到多种新发及少见病原体,提高了病原体的检出率^[22],目前被推荐为急性 CNS 感染的二线首选及慢性 CNS 感染的首选检测手段^[23]。本研究结果显示,mNGS 较细菌培养具有更高的阳性率,尤其在病毒检测方面优势突出,但亦存在假阴性的情况(单纯疱疹病毒 2 型、大肠埃希菌及隐球菌)。因此临床实践中应根据患者的病情个体化选择检测方案。

以往研究 FA ME 在浙江及上海医疗机构收治的儿童(小于 18 岁)CNS 感染诊断中的效果,显示 FA ME 在 CNS 感染诊断中的运用前景^[24-25]。本研究对象多来自成人,82.8% 患者大于 18 岁,且来自南方地区,是 FA ME 在大陆真实世界中为数不多的实践研究。如今 mNGS 在我国已广泛应用,本研究结合 mNGS 进行对比分析,进一步提高了研究的实用性,研究结果具有较好的临床借鉴作用。

单中心、回顾性研究及样本量小是本研究的不足。纳入的 29 例可疑 CNS 感染患者接受了 FA ME 检测和院内常规检测,仅 22 例进行 mNGS 检测。另外,本研究来自真实世界临床实践,纳入的病例来自全院不同科室,进行 mNGS 检测的公司不尽相同,测序平台、核酸提取试剂及判断阈值均可能存在差异,因此,本研究结果有赖于后续开展大样本量前瞻性研究进一步验证。

综上所述,FA ME、mNGS 可作为传统检测的补充手段提高 CNS 感染病原体检出水平。鉴于 CNS 感染的严重性及复杂性,临床医生应综合临床情况个体化选择检测方法,并注意对结果的正确解读。

致谢:感谢患者的理解及生物梅里埃公司的技术支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 – 2017; a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789 – 1858.
- [2] Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1153 – 1160.
- [3] Chong BSW, Kennedy KJ. Comparison of a commercial real-time PCR panel to routine laboratory methods for the diagnosis of meningitis-encephalitis[J]. *Pathology*, 2021, 53(5): 635 – 638.
- [4] Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, et al. Etiology of encephalitis in Australia, 1990 – 2007[J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(9): 1359 – 1365.
- [5] Han DS, Diao ZL, Lai HY, et al. Multilaboratory assessment of metagenomic next-generation sequencing for unbiased microbe detection[J]. *J Adv Res*, 2022, 38: 213 – 222.
- [6] Miao Q, Ma YY, Wang QQ, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S231 – S240.
- [7] Gomez CA, Pinsky BA, Liu A, et al. Delayed diagnosis of tuberculous meningitis misdiagnosed as herpes simplex virus-1 encephalitis with the FilmArray syndromic polymerase chain reaction panel [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): ofw245.
- [8] Lewis PO, Lanier CG, Patel PD, et al. False negative diagnostic errors with polymerase chain reaction for the detection of cryptococcal meningoencephalitis[J]. *Med Mycol*, 2020, 58(3): 408 – 410.
- [9] Chew KL, Lee CK, Cross GB, et al. Culture-confirmed cryptococcal meningitis not detected by *Cryptococcus* PCR on the Biofire meningitis/encephalitis panel [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(7): 791 – 792.
- [10] Lee CK, Chiu L, Yan G, et al. False negative results caused by erroneous automated result interpretation algorithm on the FilmArray 2.0 instrument[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(2): e43 – e45.
- [11] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3): 303 – 327.
- [12] Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(5): 510 – 519.
- [13] van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis[J].

N Engl J Med, 2004, 351(18): 1849 - 1859.

- [14] Mailles A, De Broucker T, Costanzo P, et al. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(10): 1455 - 1464.
- [15] Richards RJ, Simon MS, Phillips CD, et al. Rapid detection of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis in an immunocompetent patient by multiplexed PCR[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018; bcr2018225575.
- [16] Fleischer E, Aronson PL. Rapid diagnostic tests for meningitis and encephalitis-BioFire[J]. Pediatr Emerg Care, 2020, 36(8): 397 - 401.
- [17] Hanson KE, Slechta ES, Killpack JA, et al. Preclinical assessment of a fully automated multiplex PCR panel for detection of central nervous system pathogens[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(3): 785 - 787.
- [18] Hanson KE. The first fully automated molecular diagnostic panel for meningitis and encephalitis: how well does it perform, and when should it be used? [J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(9): 2222 - 2224.
- [19] Piccirilli G, Chierighin A, Gabrielli L, et al. Infectious meningitis/encephalitis: evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup[J]. New Microbiol, 2018, 41(2): 118 - 125.
- [20] Radmard S, Reid S, Ciryam P, et al. Clinical utilization of the FilmArray meningitis/encephalitis (ME) multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay[J]. Front Neurol, 2019, 10: 281.
- [21] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 107 - 120.
- Clinical Microbiology Group of Chinese Society of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology Group of Chinese Society of Microbiology and Immunology, Society of Clinical Microbiology and Infection of China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare. Chinese expert

consensus on metagenomics next-generation sequencing application on pathogen detection of infectious diseases[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(2): 107 - 120.

- [22] Brown JR, Bharucha T, Breuer J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases[J]. J Infect, 2018, 76(3): 225 - 240.
- [23] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681 - 689.
- Chinese Journal of Infectious Diseases Editorial Committee. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(11): 681 - 689.
- [24] Du BL, Hua CZ, Xia YJ, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for the detection of bacteria and yeast in Chinese children [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 437.
- [25] 张巧珍, 罗丽娟, 王翠锦, 等. FilmArray 脑炎/脑膜炎多重病原体核酸联检试剂盒在中枢神经系统感染病原学诊断中的价值[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(3): 161 - 164.
- Zhang QZ, Luo LJ, Wang CJ, et al. Clinical value of FilmArray meningitis/encephalitis panel in detecting the etiology of infection in central nervous system [J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2021, 28(3): 161 - 164.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:曾国芬,李晓杰,梁家隐,等. 不同方法在中枢神经系统感染病原学诊断中的价值[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(8): 768 - 773. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222530.

Cite this article as: ZENG Guo-fen, LI Xiao-jie, LIANG Jia-yin, et al. Value of different methods in pathogenic diagnosis of central nervous system infection[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(8): 768 - 773. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222530.