

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245227

· 细菌耐药监测研究专题 ·

脑脊液宏基因组二代测序在小儿神经外科术后颅内细菌感染诊断中的应用

谢 岷, 司道林, 何 剑, 邓小鹿, 王 霞

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨脑脊液宏基因组二代测序(mNGS)技术在小儿神经外科术后颅内细菌感染诊断中的应用。**方法** 分析 2020 年 1 月 1 日—2023 年 8 月 31 日在中南大学某医院儿童重症监护病房住院的神经外科手术后符合颅内细菌感染诊断标准(包括临床诊断及确诊)病例的临床资料,2021 年 10 月起,在经验性使用抗颅内感染药物前送检脑脊液培养和 mNGS 检测。对脑脊液 mNGS 结果阴性病例,结合脑脊液培养结果及临床资料,不进行或尽早停用经验性抗颅内感染治疗并追踪随访。**结果** 共纳入 43 例病例,其中临床诊断组 38 例,病原学诊断组 5 例。脑脊液常规及生化指标两组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。临床诊断组 38 例病例中,2020 年 1 月—2021 年 9 月 10 例临床诊断病例(对照组),临床诊断颅内感染后接受经验性抗菌药物治疗;2021 年 10 月—2023 年 8 月 28 例临床诊断颅内感染病例(干预组)mNGS 病原学和脑脊液培养均阴性,16 例病例未进行经验性抗颅内感染治疗,另 12 例在 mNGS 回报阴性后结合临床资料及时停止经验性抗颅内感染治疗,追踪随访 28 例病例均无细菌性脑膜炎发生,入颅抗菌药物平均使用时间 $[0(0,4) d]$ 低于对照组 10 例临床诊断病例抗菌药物平均使用时间 $[8(7,11) d, P<0.05]$ 。**结论** 脑脊液 mNGS 可以提高神经外科术后颅内细菌感染病例病原学检出率,mNGS 检测结果有助于指导神经外科术后颅内细菌感染临床诊断病例抗菌药物的合理使用。

[关键词] 宏基因组二代测序; 中枢神经系统感染; 神经外科; 儿童

[中图分类号] R181.3⁺2

Application of cerebrospinal fluid metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of intracranial bacterial infection after pediatric neurosurgery

XIE Min, SI Dao-lin, HE Jian, DENG Xiao-lu, WANG Xia (Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application of cerebrospinal fluid (CSF) metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the diagnosis of intracranial bacterial infection after pediatric neurosurgery. **Methods** Clinical data of patients who met the diagnostic criteria for intracranial bacterial infection (including clinical diagnosis and confirmed diagnosis) after neurosurgery in the pediatric intensive care unit of a hospital of Central South University from January 1, 2020 to August 31, 2023 were analyzed. From October 2021, CSF culture and mNGS detection were performed before empirical use of anti-intracranial infection agents, for patients with negative mNGS results of CSF, combined with CSF culture results and clinical data, the empirical anti-intracranial infection treatment was not given or stopped as early as possible, and follow-up was conducted. **Results** A total of 43 children were included in the analysis, including 38 cases in clinical diagnosis group and 5 cases in pathogen diagnosis group. There were no statistically significant differences in routine and biochemical indicators of CSF detection between the two groups (both $P>0.05$). Among 38 cases in the clinical diagnosis group, 10 clinically diagnosed cases (control group) received empirical antimicrobial treatment after clinically diagnosed intracranial infection from January 2020 to Septem-

[收稿日期] 2023-11-14

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2021JJ31110)

[作者简介] 谢岷(1972-),女(汉族),湖南省长沙市人,副主任医师,主要从事儿童重症及儿童血液疾病研究。

[通信作者] 王霞 E-mail: wangxiachen@163.com

ber 2021; 28 clinically diagnosed cases of intracranial infection had negative results of mNGS pathogen and cerebrospinal fluid culture from October 2021 to August 2023 (intervention group). Sixteen cases didn't receive empirical anti-intracranial infection treatment, and the other 12 cases stopped the empirical anti-intracranial infection treatment in time after the reporting of negative mNGS and combining with clinical data. No bacterial meningitis occurred among the 28 cases during the followed-up, and the average duration (0[0,4] days) of intracranial antimicrobial use was shorter than that of the 10 clinically diagnosed cases in the control group (8[7,11] days, $P < 0.05$). **Conclusion** CSF mNGS can improve the pathogen detection rate of intracranial bacterial infection after neurosurgery, and the detection result of mNGS can help guide the rational use of antimicrobial agents in the clinically diagnosed intracranial bacterial infection after neurosurgery.

[Key words] metagenomic next-generation sequencing; central nervous system infection; neurosurgery; child

神经外科术后颅内细菌感染与围手术期病死率直接相关,严重影响患者的预后,尽早诊断并及时启动抗感染治疗至关重要。目前临床诊断标准存在假阳性率过高^[1],从而导致抗菌药物过度使用的问题。由于神经外科手术的特殊性和患者基础疾病的病种及病变部位不同,发热、头痛、呕吐、意识改变、脑膜刺激征、脑脊液常规及生化这些对非手术病例较为特异性的指标,对神经外科术后病例的特异性明显降低,明确诊断需依赖病原学检查,而脑脊液细菌培养需要时间长,阳性率低,生长缓慢的细菌需要更长的培养时间,不利于抗菌药物的合理使用,容易导致临床耐药菌的产生。

宏基因组二代测序(mNGS)技术诊断隐球菌脑脊液感染的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率分别为 93.5%、96.0%、87.8%、98.0%、95.4%,提示 mNGS 具有良好的诊断能力,目前已被纳入《非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识》^[2],尤其是阴性预测值高达 98.0%,对于减少过度诊断颅内感染的诊断价值高,但脑脊液 mNGS 检测结果阴性在神经外科术后颅内感染病例诊断中的应用价值尚未见报道。本文分析 2020 年 1 月 1 日—2023 年 8 月 31 日在中南大学某医院儿童重症监护病房神经外科术后颅内细菌感染(包括临床诊断及确诊)病例的临床资料,在经验性使用抗颅内感染药物前送检脑脊液培养和 mNGS 检测。探讨脑脊液 mNGS 检测结果在儿童神经外科术后颅内细菌感染诊断中的意义,为其临床诊治提供思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2020 年 1 月 1 日—2023 年 8 月 31 日在中南大学某医院儿童重症监护病房住院的神经外科术后符合中枢神经系统感染的病例。诊断

标准参照《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)》^[1]:(1)临床诊断病例,病例出现发热(体温 $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)或低体温(体温 $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$),颅高压症状(头痛、头晕、恶心、呕吐、意识改变),脑脊液浑浊或脓性,白细胞计数(WBC)增高($> 100 \times 10^6/\text{L}$)、葡萄糖 $< 2.2\text{ mmol/L}$ 及脑脊液葡萄糖/血清葡萄糖 ≤ 0.4 ;(2)病原学诊断确诊病例,在临床诊断的基础上,标本涂片、引流管头、植入物及脑脊液微生物培养阳性(排除污染和定植)。

1.2 研究方法

1.2.1 检测时间 病例术后出现发热、脑脊液改变符合术后颅内感染临床诊断标准时,在经验性使用抗颅内感染药物前送检脑脊液培养和 mNGS 检测。此后连续送脑脊液培养 ≥ 1 次。

1.2.2 检测方法 (1)传统病原学检测:微生物培养,血、脑脊液、引流管头、植入物等均严格遵照无菌操作,送该院微生物实验室,细菌分离及培养参照微生物学检验诊断常规进行。(2)脑脊液 mNGS 检测,所有病例均送脑脊液进行 mNGS 检测,由予果生物科技(北京)有限公司免费检测。基本检测流程包括:标本采集、核酸提取(cell free DNA)、文库建立和生物信息分析。(3)仅脑脊液培养阳性或仅 mNGS 检测阳性的标本需进行复核。结合临床转归、抗菌药物使用情况,符合以下情况考虑污染:在使用入颅抗菌药物前再次复查脑脊液培养、mNGS 检测均阴性,且有效抗菌药物治疗未达疗程时,临床症状很快缓解,脑脊液葡萄糖恢复正常。(4)其他实验室检查和影像学检查,如血常规、尿常规、脑脊液常规、脑脊液生化、胸片或肺部 CT、头部 MRI 等均送该院相应的部门和科室检测、检查。

1.2.3 分组干预措施和比较 分析 2020 年 1 月—2021 年 9 月(对照组)及 2021 年 10 月—2023 年 8 月(干预组)临床诊断病例入颅抗菌药物使用时间。(1)对照组临床诊断颅内感染后接受经验性抗菌药

物治疗,停用入颅抗菌药物指征为至少等待 1 次脑脊液培养结果阴性,其他停药指征参照文献[1]:①体温正常;②临床感染体征消失;③脑脊液葡萄糖含量正常;④脑脊液常规 WBC 符合正常标准;⑤血液 WBC 和中性粒细胞正常。(2)2021 年 10 月起,对同时符合以下情况的临床诊断病例(干预组)不启动入颅抗菌药物经验性治疗:①脑脊液培养 24 h 及以上未预警,mNGS 回报阴性。②血性脑脊液,未使用入颅抗菌药物,复查脑脊液葡萄糖逐渐上升。③对脑脊液培养 72 h 以上未预警且 mNGS 阴性的临床诊断病例尽早停用经验性抗颅内感染治疗。④所有病例密切观察,一旦病例临床进展,如出现发热反复、体温峰值上升、意识改变、颅压下降后再上升,则及时再次送脑脊液培养,必要时再次送脑脊液进行 mNGS 检测,并同时启动经验性抗颅内感染治疗。⑤所有病例停止抗菌药物治疗后随访 1 个月,体温正常,未出现与原发病无关的新的神经系统症状及体征,临床排除细菌性脑膜炎。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 23 软件进行统计学分析,组间比较采用独立样本非参数检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 43 例病例中,男性 29 例,女性 14 例,年龄 14 个月~18 岁。基础疾病:髓母细胞瘤 10 例,胶质瘤 7 例,生殖细胞瘤 6 例,颅咽管瘤 3 例,胚胎性肿瘤(节细胞瘤)1 例,室管膜瘤 4 例,脑积水 2 例,症状性癫痫 4 例,脑血管畸形 6 例。颅内感染临床诊断组 38 例,病原学诊断组 5 例。所有病例均有发热,38 例临床诊断颅内感染病例中,5 例存在肺部感染,其余病例均未找到颅外感染病灶。

2.2 脑脊液检查结果

2.2.1 脑脊液常规 病原学诊断组病例脑脊液 WBC、多核白细胞分类与临床诊断组比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别为 0.078、0.028,均 $P > 0.05$),见图 1A、B。

2.2.2 脑脊液生化 病原学诊断组病例脑脊液蛋白含量、葡萄糖浓度及脑脊液葡萄糖/血清葡萄糖比值与临床诊断组比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别为 1.255、0.003、0.003,均 $P > 0.05$),见图 1C~E。临床诊断组 38 例病例中,29 例脑脊液糖低考虑为血性脑脊液所致;9 例脑脊液中找到肿瘤细胞,考

虑为肿瘤转移致葡萄糖低。9 例肿瘤转移致葡萄糖低患者中,2 例髓母细胞瘤病例术后发热,脑脊液葡萄糖持续低,其中 1 例放射治疗、化学治疗后肿瘤病灶逐渐增大,最后死亡,另 1 例放射治疗、化学治疗后葡萄糖逐渐恢复正常。

2.2.3 脑脊液培养 病原学诊断组检出 4 例阳性(阴沟肠杆菌 2 例,大肠埃希菌、表皮葡萄球菌各 1 例),另有 2 例第一次脑脊液培养阳性(分别为表皮葡萄球菌、少动鞘氨醇单胞菌),在脑脊液培养一级预警时立即复查脑脊液培养,并根据革兰阳性菌和革兰阴性菌分别加用利奈唑胺和美罗培南,此 2 例病例复查脑脊液时(未使用抗菌药物前)葡萄糖含量已开始上升,体温呈下降趋势,结合脑脊液培养复查结果均阴性,考虑为污染菌株。

2.2.4 脑脊液 mNGS mNGS 检测病原学阳性 5 例(阴沟肠杆菌 2 例,大肠埃希菌、溶血性链球菌和表皮葡萄球菌各 1 例),其中包括脑脊液培养 4 例阳性。此外,2 例脑脊液培养怀疑为污染菌株者,mNGS 检测均为阴性,脑脊液培养、mNGS 检测复查均为阴性;3 例病例因反复发热脑脊液葡萄糖低,进行了 2 次脑脊液 mNGS 检测,均阴性。

2.3 脑脊液 mNGS 诊断结果 神经外科术后颅内细菌感染的金标准是细菌培养阳性,临床诊断病例无金标准参照,故对 28 例临床诊断颅内感染但 mNGS 检测阴性的病例未进行经验性抗颅内感染治疗,或未达疗程,后根据临床转归及追踪随访均排除细菌性脑膜炎。

2.4 抗菌药物使用情况 病原学诊断组 5 例病例均进行常规抗感染治疗,1 例患儿颅内感染控制后因原发病进展死亡,4 例存活,其中 1 例因并发脑积水,颅内感染控制后行脑室腹腔分流术。对照组共 10 例临床诊断病例,均予经验性抗颅内感染治疗(拉氧头孢、利奈唑胺单用,或美罗培南与万古霉素或利奈唑胺联用、头孢曲松与利奈唑胺联用),经验性抗颅内感染治疗平均时间为 9 d。干预组临床诊断的 28 例病例中,mNGS 病原学检测和脑脊液培养(至少 2 次)均阴性,结合临床资料,其中 16 例病例未进行经验性抗颅内感染治疗,另 12 例病例在 mNGS 回报阴性后结合临床资料及时停止经验性抗颅内感染治疗,追踪随访 28 例病例均无细菌性脑膜炎发生,经验性抗颅内感染治疗平均时间为 0 (0,4) d,远低于对照组抗菌药物平均使用时间 8 (7,11) d ($\chi^2 = 10.993, P < 0.05$)。见表 1。

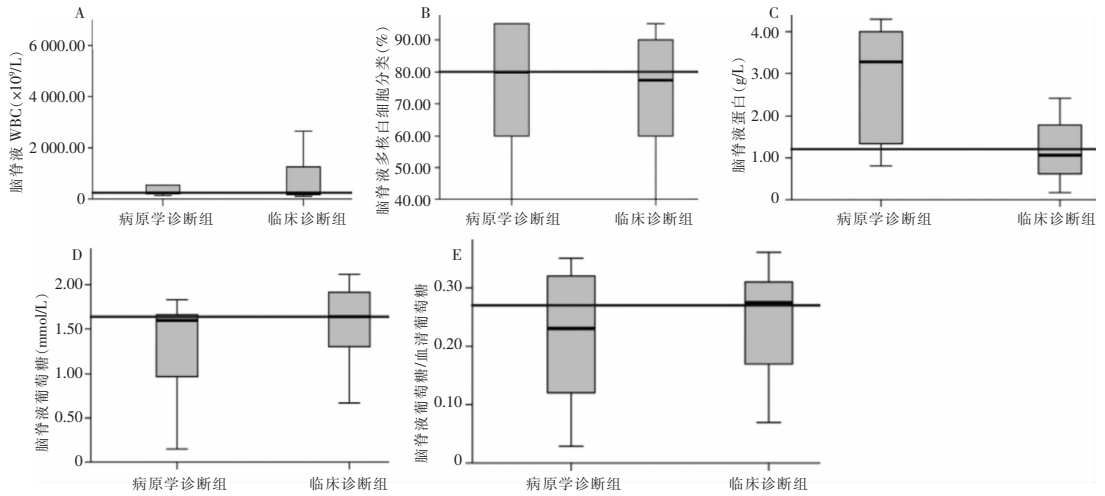


图 1 病原学诊断组与临床诊断组病例脑脊液检查结果比较

Figure 1 Comparison of cerebrospinal fluid examination results between pathogen diagnosis group and clinical diagnosis group

表 1 38 例临床诊断病例资料及抗菌药物使用情况

Table 1 Data and antimicrobial agents use of 38 clinically diagnosed cases

组别及 病例 编号	年龄 (岁)	性别	基础疾病	实验室检测结果			抗菌药物使用情况	
				WBC 高值 ($\times 10^6/L$)	WBC/ 红细胞	葡萄糖最低 值(mmol/L)	围手术期	抗颅内感染
干预组								
1	13	女	颅咽管瘤	410	0.19	0.62	头孢唑林, 3 d	无
2	11	男	髓母细胞瘤	394	0.42	1.88	头孢唑林, 3 d	无
3	3	女	髓母细胞瘤	710	0.39	0.71	头孢唑林, 3 d	无
4	12	男	脑血管畸形	1 200	0.47	1.65	哌拉西林/他唑巴坦, 4 d	无
5	13	男	室管膜瘤	172	0.10	1.18	头孢唑林, 3 d	无
6	4	男	颅内生殖细胞瘤	256	0.05	2.17	头孢唑林, 3 d	无
7	14	女	颅咽管瘤	218	0.41	0.73	头孢唑林, 3 d	无
8	4	女	低级别胶质瘤	245	0.08	2.18	头孢唑林, 3 d	无
9	2	男	室管膜瘤	4 259	0.45	0.61	头孢唑林, 2 d	利奈唑胺, 4 d
10	2	男	髓母细胞瘤	283	0.12	1.26	头孢唑林, 2 d	美罗培南, 5 d
11	9	男	小脑发育不良性节细胞瘤	1 600	0.94	1.18	头孢唑林, 3 d	利奈唑胺 + 美罗培南, 5 d
12	18	男	弥漫中线胶质瘤	592	0.31	1.31	拉氧头孢, 3 d	拉氧头孢, 3 d
13	9	男	弥漫中线胶质瘤	1 020	0.23	1.59	头孢唑林, 3 d	利奈唑胺 + 美罗培南, 6 d
14	4	女	毛细胞星型细胞瘤	102	0.28	1.83	头孢唑林, 4 d	无
15	6	男	髓母细胞瘤	900	0.41	0.77	头孢唑林, 4 d	万古霉素 + 美罗培南, 5 d
16	8	女	动静脉畸形	2 300	0.96	0.76	头孢唑林, 3 d	利奈唑胺, 5 d
17	18	男	毛细胞星型细胞瘤	114	0.13	1.81	头孢唑林, 3 d	无
18	8	男	髓母细胞瘤	7 244	0.69	0.37	头孢唑林, 3 d	美罗培南, 3 d
19	6	男	颅内生殖细胞瘤	160	0.29	1.57	头孢唑林, 3 d	无
20	5	女	髓母细胞瘤	1 950	0.65	1.42	头孢唑林, 3 d	美罗培南, 2 d
21	11	男	毛细胞星型细胞瘤	290	0.03	1.68	头孢唑林, 3 d	无
22	9	男	脑血管畸形	362	0.05	1.52	头孢唑林, 3 d	无
23	4	男	脑室管膜瘤	2 650	0.14	1.78	头孢唑林, 3 d	美罗培南, 3 d
24	5	男	髓母细胞瘤	1 252	0.26	0.87	头孢唑林, 3 d	利奈唑胺 + 美罗培南, 5 d
25	8	男	颅内生殖细胞瘤	158	0.28	1.42	头孢唑林, 3 d	无
26	12	女	髓母细胞瘤	1 239	0.10	0.87	头孢唑林, 3 d	美罗培南 + 万古霉素, 4 d
27	8	男	生殖细胞瘤	222	0.43	1.89	头孢唑林, 3 d	无
28	11	男	脑血管畸形	261	0.05	2.01	头孢唑林, 3 d	无

续表 1 (Table 1, Continued)

组别及病例	年龄(岁)	性别	基础疾病	实验室检测结果			抗菌药物使用情况	
				WBC 高值 ($\times 10^6/L$)	WBC/ 红细胞	葡萄糖最低 值(mmol/L)	围手术期	抗颅内感染
对照组								
29	4	男	癫痫	2 240	0.10	2.03	头孢唑林, 2 d	美罗培南 + 利奈唑胺, 12 d
30	12	男	髓母细胞瘤	312	0.35	0.76	头孢唑林, 2 d	美罗培南 + 利奈唑胺, 7 d
31	5	女	弥漫中线胶质瘤	675	0.15	1.79	头孢孟多, 2 d	利奈唑胺, 7 d
32	11	男	混合生殖细胞瘤	450	0.04	1.81	头孢孟多, 2 d	美罗培南 + 万古霉素, 7 d
33	15	女	脑血管畸形	1 040	0.75	0.98	哌拉西林/他唑巴坦, 5 d	美罗培南 + 利奈唑胺, 6 d
34	3	男	癫痫	109	0.33	1.05	头孢唑林, 2 d	美罗培南 + 万古霉素, 10 d
35	18	男	脑血管畸形	152	0.05	1.92	拉氧头孢, 7 d	拉氧头孢, 7 d
36	1岁2月	男	间变室管膜瘤	1 400	0.86	0.35	头孢唑林, 5 d	美罗培南 + 利奈唑胺, 15 d
37	4	女	癫痫	4 200	0.10	1.12	拉氧头孢, 9 d	拉氧头孢, 9 d
38	12	男	髓母细胞瘤	373	0.31	0.92	头孢唑林, 3 d	头孢曲松 + 利奈唑胺, 10 d

3 讨论

神经外科术后颅内细菌感染主要包括术后硬膜外脓肿、硬膜下积液、脑脓肿、脑膜炎、脑室炎等,局部脓肿或积液由于有影像学改变,相对容易识别和诊断,而对于细菌性脑膜炎或脑室炎,由于手术干扰,其临床表现、头部影像学、脑脊液常规和生化改变的特异性降低^[3-4],如果有高风险因素,且术后出现发热,其诊断具有极大挑战。本研究发现临床诊断组病例脑脊液 WBC、多核白细胞分类及脑脊液蛋白、葡萄糖浓度等与病原学诊断组比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。尽管相对于脑脊液蛋白和 WBC,脑脊液葡萄糖低在诊断神经外科术后中枢神经系统感染意义较大,但一些非感染性中枢神经系统疾病同样可导致脑脊液葡萄糖低,如癌性脑膜炎、蛛网膜下腔出血、白血病/淋巴瘤伴中枢神经系统受累,尤其是癌性脑膜炎,临床上不容易与细菌性脑膜炎鉴别^[5]。本研究中 38 例临床诊断病例,29 例脑脊液葡萄糖低考虑为血性脑脊液所致,9 例脑脊液中找到肿瘤细胞,考虑肿瘤转移导致葡萄糖低,其中 2 例髓母细胞瘤病例术后发热,脑脊液葡萄糖持续低,1 例放射治疗、化学治疗后肿瘤病灶逐渐增大,最后死亡,另 1 例化学治疗后葡萄糖逐渐恢复正常,说明传统的脑脊液生化检查对诊断神经外科术后颅内细菌感染存在非特异性,脑脊液病原学检测仍是诊断神经外科术后颅内细菌感染的重要手段。

传统的脑脊液培养阳性率低,且受围手术期抗

菌药物使用的影响,细菌培养阳性率仅为 30%~60%^[6-7]。研究^[8-9]发现脑脊液 mNGS 检测与传统脑脊液培养阳性符合率高,两者联合检测可提高颅内感染病原体检出率。本研究中,脑脊液细菌培养和 mNGS 检测阳性结果一致,1 例病例脑脊液培养阴性,mNGS 检测到溶血链球菌,结合临床及转归考虑系致病菌,提示脑脊液 mNGS 检测可以提高儿童神经外科术后颅内细菌感染的病原菌检出率。

mNGS 检测病原体阴性的原因有:(1)非感染性因素导致发热或其他类似感染征象;(2)送检标本不合适;(3)RNA 病原体感染只做了 DNA 病原学检测;(4)病原学序列数过低;(5)感染病原体细胞壁较厚,破壁程度不足导致漏检,如隐球菌和结核分枝杆菌^[10-11]。《中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识》^[10]建议:(1)脑脊液微生物 DNA 检测结果为阴性时需要考虑 RNA 病毒感染的可能,建议送检脑脊液微生物 RNA 检测,并送检 RNA 病毒相关的抗体检测和聚合酶链反应(PCR)检测;(2)脑脊液 mNGS 结果为阴性时,临床应关注非感染性病因的可能性,包括自身免疫性脑炎、肿瘤、中枢神经系统血管性疾病等,进一步完成相关检查与鉴别诊断。神经外科术后脑脊液 mNGS 检测阴性的诊断价值仍处于探索阶段。非感染性病变神经外科术后颅内细菌感染可来源于术中或术后,且特殊病原菌感染可能性小,因此送检脑脊液标本检测细菌 DNA 不存在标本取样问题,且脑脊液为无菌标本,严格无菌操作下脑脊液 mNGS 假阳性率不高,理论上术后脑脊液 mNGS 检

测阴性可基本排除颅内细菌感染。Salzberg 等^[12]对 10 例有神经系统症状,无法排除感染但传统临床微生物检测结果阴性或检测结果摸棱两可的患者,采用 mNGS 对脑组织、脑膜组织或脊髓标本进行检测,并同时检测病理结果及追踪临床转归,结果显示 5 例患者 mNGS 检测阴性,病理和临床转归排除了感染因素,故认为 mNGS 阴性结果有助于排除感染因素。由于神经外科术后颅内细菌感染的金标准是细菌培养阳性,临床诊断病例无金标准可参照。虽然本研究通过前瞻性干预,未对脑脊液阴性的临床诊断组 28 例病例进行经验性抗颅内感染治疗或未达疗程,根据临床转归及追踪随访均排除了细菌性脑膜炎,但脑脊液 mNGS 检测阴性是否可以排除神经外科术后颅内细菌感染,仍需更多标本进一步验证。

神经外科术后颅内细菌感染预后差,病死率和致残率高,病原学确诊困难。因此,对术后有中枢神经系统感染危险因素的患者,共识中采用临床诊断标准指导经验性抗感染治疗,但经验性抗感染治疗常会选择广谱抗菌药物联合用药,且疗程相对较长,容易导致耐药菌产生。临床诊断病例何时停用抗菌药物也是挑战之一,术后发热和脑脊液糖持续降低原因众多,无法作为持续使用抗菌药物的指征。孟琨等^[13]对 86 例颅脑肿瘤患者术后发热原因分析发现,中枢性高热为颅脑肿瘤患者术后发热的主要原因(44.2%),颅内感染仅占 3.4%。因此,寻找客观依据指导临床合理、经验性使用抗菌药物至关重要。能否借助 mNGS 检测阴性结果指导治疗,目前尚处于探索阶段。Wilson 等^[11]在一项多中心研究中采用脑脊液 mNGS 检测和传统方法分析了 204 例(其中 40.8% 的患者为免疫抑制患者)有脑膜炎、脑炎或脊髓炎症状患者的病原学,57 例患者病因明确为感染因素,其中 mNGS 阳性 31 例,而 mNGS 检测阴性的 26 例患者中,18 例是通过非脑脊液标本诊断(11 例通过血清病毒和神经梅毒抗体阳性诊断,7 例通过组织标本活检诊断,除脑脊液 mNGS 外,脑脊液培养、聚合酶链反应和抗原等常规检查均阴性),另 8 例因脑脊液 mNGS 检测序列数低于预先设立的阈值,按常规脑脊液检测证实为临界阳性或不确定,故研究认为脑脊液 mNGS 检测阴性结果联合常规脑脊液病原学检测阴性结果,可以帮助临床医生为疑诊自身免疫性脑炎患者排除活动性感染,从而尽早启动免疫抑制治疗。本研究中,28 例临床诊断病例中,mNGS 病原学和脑脊液培养均阴性,结合临床资料,其中 16 例病例未进行经验性抗颅内

感染治疗,另 12 例病例在 mNGS 回报阴性后结合临床资料及时停止经验性抗颅内感染治疗,追踪随访 28 例病例均无细菌性脑膜炎发生,其入颅抗菌药物平均使用时间低于干预前的临床诊断病例,提示神经外科术后脑脊液 mNGS 检测阴性结果有助于指导神经外科术后细菌性脑膜炎临床诊断病例入颅抗菌药物的使用,且术后脑脊液标本仅需进行细菌 DNA 检测,在一定程度上也减轻了 mNGS 检测费用昂贵的缺点。对于有可能因序列数太低所致的假阴性,根据临床特点,可以选择复查。本研究中 3 例病例因发热、脑脊液糖持续低,初次脑脊液培养和 mNGS 均阴性,复查脑脊液培养及 mNGS 检测均阴性,及时停用了抗颅内感染治疗。建议有条件的单位当患者临床表现难以排除颅内感染时,可尽早借助于脑脊液 mNGS 来综合判断。

本研究第一次在经验性使用抗颅内感染药物前送检脑脊液培养和 mNGS 检测。采用脑脊液病原学 mNGS 检测结果指导神经外科术后颅内细菌感染临床诊断病例抗菌药物的使用,后续将纳入更多病例进行研究,为神经外科术后抗菌药物的合理使用提供客观依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
Neurocritical Expert Committee of Chinese Neurosurgical Medical Doctor Association, Neurosurgery Critical Care of Beijing Neurosurgery Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of central nervous system infection in neurosurgery (2021) [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2021, 37(1): 2-15.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组,非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(10): 1093-1102.
Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis of non human immunodeficiency virus related cryptococcal meningitis [J]. Chinese Journal of Neurology, 2023, 56(10): 1093-1102.
- [3] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for health-care-associated ventriculitis and meningitis [J]. Clin Infect Dis,

2017, 64(6): e34 - e65.

- [4] Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, et al. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(7): 929 - 932.
- [5] Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal fluid analysis [J]. Am Fam Physician. 2021, 103(7): 422 - 428.
- [6] 黄玲, 林天来, 蔡晓祯, 等. 基因二代测序在开颅术后中枢神经系统感染诊断中的应用[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2021, 9(3): 138 - 141.
- Huang L, Lin TL, Cai XZ, et al. Metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of intracranial infections after craniotomy[J]. Journal of Trauma and Emergency (Electronic Version), 2021, 9(3): 138 - 141.
- [7] 吴蕾, 张少兰, 黄华玮, 等. 宏基因组二代测序对神经外科术后颅内细菌感染病原菌的诊断效能[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(29): 2272 - 2277.
- Wu L, Zhang SL, Huang HW, et al. Diagnostic efficacy of metagenomic next-generation sequencing for intracranial bacterial infection pathogens after neurosurgery[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(29): 2272 - 2277.
- [8] Zhang Y, Cui P, Zhang HC, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 199.
- [9] Xing XW, Zhang JT, Ma YB, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 Patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 88.
- [10] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识[J]. 中华神经科杂志. 2021, 54(12): 1234 - 1240.

Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Expert consensus on clinical application of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid in the diagnosis of infectious diseases of the central nervous system [J]. Chinese Journal of Neurology, 2021, 54 (12) : 1234 - 1240.

- [11] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2327 - 2340.
- [12] Salzberg SL, Breitwieser FP, Kumar A, et al. Next-generation sequencing in neuropathologic diagnosis of infections of the nervous system [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(4): e251.
- [13] 孟琨, 王蕾, 刘志达, 等. 颅脑肿瘤患者术后发热原因分析 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 417 - 419.
- Meng K, Wang L, Liu ZD, et al. Analysis of causes of post-operative fever in brain tumors [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2019, 22(3): 417 - 419.

(本文编辑: 文细毛)

本文引用格式: 谢岷, 司道林, 何剑, 等. 脑脊液宏基因组二代测序在小儿神经外科术后颅内细菌感染诊断中的应用 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 475 - 481. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245227.

Cite this article as: XIE Min, SI Dao-lin, HE Jian, et al. Application of cerebrospinal fluid metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of intracranial bacterial infection after pediatric neurosurgery [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(4): 475 - 481. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245227.