·论著·头颈部·

儿童脑炎早期诊断生物标志物的临床研究

韩　璐*
南阳市中心医院儿童神经科(河南 南阳 473000)

【摘要】**目的** 探索儿童脑炎早期诊断的有效生物标志物，提高早期诊断的准确性，为临床及时干预提供依据。**方法** 选取2022年1月至2024年9月期间我院收治的116例疑似脑炎儿童作为研究对象。包括病史、症状、体征、实验室检查和影像学检查结果。采集患儿血液和脑脊液样本，检测多种潜在生物标志物。通过按脑炎病原体类型(病毒、细菌、真菌等)和临床症状严重程度(轻、中、重)两种方式进行临床比较。**结果** 发现多种在不同类型脑炎和不同病情严重程度下有差异表达的生物标志物，即病毒性脑炎患儿脑脊液中病毒特异性核酸和神经蛋白标志物水平变化明显，细菌性脑炎患儿血液中炎症相关蛋白标志物显著改变；在病情严重程度方面，重度患儿的生物标志物异常程度高于轻、中度患儿。建立了基于这些生物标志物的诊断模型，其在早期诊断中有较高的准确性。**结论** 生物标志物对于儿童脑炎早期诊断有重要价值，可辅助临床医生更准确、更及时地诊断脑炎，为后续治疗争取宝贵时间，同时也为进一步研究脑炎发病机制提供了新的思路。

【关键词】儿童脑炎；早期诊断；生物标志物；临床研究；诊断模型
【中图分类号】R373.3+1
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.6.006

Clinical Study on Early-diagnosis Biomarkers of Eencephalitis in Children

HAN Lu*.
Department of Pediatric Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: ***Objective*** To explore effective biomarkers for the early diagnosis of encephalitis in children, improve the accuracy of early diagnosis, and provide a basis for timely clinical intervention. ***Methods*** 116 children with suspected encephalitis admitted to our hospital from January 2022 to September 2024 were selected as research objects. Their medical history, symptoms, physical signs, laboratory examination results and imaging examination results were included. Blood and cerebrospinal fluid samples of the children were collected to detect multiple potential biomarkers. Clinical comparisons were made by two ways, that is, according to the types of encephalitis pathogens (viruses, bacteria, fungi, etc.) and the severity of clinical symptoms (mild, moderate, severe). ***Results*** Multiple biomarkers with differential expression in different types of encephalitis and different severities of the disease were found. Specifically, the levels of virus - specific nucleic acids and nerve protein markers in the cerebrospinal fluid of children with viral encephalitis changed significantly, and the inflammation - related protein markers in the blood of children with bacterial encephalitis changed significantly. In terms of the severity of the disease, the degree of biomarker abnormality in severely ill children was higher than that in mildly and moderately ill children. A diagnostic model based on these biomarkers was established, which had high accuracy in early diagnosis. ***Conclusion*** Biomarkers are of great value for the early diagnosis of encephalitis in children. They can assist clinicians to diagnose encephalitis more accurately and timely, gain precious time for subsequent treatment, and also provide new ideas for further research on the pathogenesis of encephalitis.
Keywords: Encephalitis in Children; Early Diagnosis; Biomarkers; Clinical Study; Diagnostic Model

儿童脑炎是一种严重威胁儿童健康的神经系统疾病，主要是由于病毒、细菌、真菌等病原体感染脑实质所引起的[1-2]。患病的儿童在初期可能会有类似感冒的症状，如发热、头痛、乏力、肌肉酸痛等。随着病情发展，会出现更严重的表现，故早期准确诊断对于改善患儿预后至关重要。目前，儿童脑炎的诊断主要依赖临床表现、脑脊液检查、影像学检查等，但这些方法存在一定的局限性。例如，临床表现缺乏特异性，脑脊液检查有创且结果可能受多种因素影响，影像学检查对早期病变的敏感性不高。近年来，生物标志物在疾病诊断中的作用日益受到关注。生物标志物可以客观地反映疾病的发生、发展及治疗反应，为早期诊断提供重要依据[3-4]。在儿童脑炎领域，众多研究致力于寻找特异性和敏感性较高的生物标志物。目前，已有一些潜在的生物标志物被提出，如脑脊液中的特定蛋白、细胞因子等，但它们的临床应用仍存在一些问题需要进一步研究解决。本文旨在探索儿童脑炎早期诊断的新型生物标志物，以提高儿童脑炎的早期诊断准确性，减少误诊和漏诊率。通过对儿童脑炎患者进行临床研究，分析不同生物标志物在儿童脑炎诊断中的价值，为临床医生提供更准确、快速的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料　资料选取2022年1月至2024年9月经本院儿科住院的116例疑似脑炎儿童，年龄范围1~14岁，平均年龄(6.5±2.3)岁。所有患儿均有发热、头痛、呕吐、精神状态改变等疑似脑炎的症状。

纳入标准：有发热、头痛、呕吐、精神行为异常等疑似脑炎症状；临床资料完整；家长签署知情同意书。排除标准：其他明确病因导致的神经系统症状，如颅脑外伤、中毒等；重大脏器疾病的患儿。

【第一作者】韩　璐，女，主治医师，主要研究方向：儿童神经内科相关工作。E-mail：hanlll612@163.com
【通讯作者】韩　璐

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 在患儿入院24小时内采集外周静脉血5mL和脑脊液2~3mL。血液样本离心后取血清保存于-80℃，脑脊液样本直接保存于-80℃备用。

1.2.2 分组方法 按脑炎类型分组：根据临床诊断、实验室检查(包括脑脊液病原体检测、血清学检查等)和影像学检查结果，将患儿分为病毒性脑炎组、细菌性脑炎组、自身免疫性脑炎组等。

按病情严重程度分组：根据患儿的意识状态、神经系统体征、有无惊厥发作等指标，采用标准化评分将患儿分为(GCS 13~15 分)、中度(GCS 9~12分)、重度(GCS 3~8分)脑炎组。

1.2.3 生物标志物检测 运用多种先进技术检测生物标志物，包括酶联免疫吸附测定(ELISA)检测蛋白质类标志物，如某些炎症因子、神经损伤相关蛋白；聚合酶链反应(PCR)及其衍生技术检测病毒核酸、细菌核酸；液相色谱 - 质谱联用(LC-MS)技术检测代谢产物等。

1.3 统计学方法 采用统计学软件对数据进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用t检验或方差分析；计数资料采用χ^2检验。通过建立诊断模型，分析生物标志物的诊断价值，计算敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等。

2 结 果

2.1 不同类型脑炎生物标志物比较 经表1可见，病毒特异性核酸阳性率(85%)较高，其水平与正常对照相比显著升高，可作为病毒感染的重要依据；神经元特异性烯醇化酶(NSE)(70%)，水平有轻度升高，能在一定程度上反映病毒性脑炎对神经系统的影响；脑脊液中某些细胞因子(如IL-6)(60%)，呈现升高状态，有助于了解病毒性脑炎引发的炎症反应情况，见表1。

2.2 细菌性脑炎生物标志物比较 细菌性特异性核酸阳性了75%，在血液和脑脊液中水平呈现升高状况，可用于判断是否存在细菌感染；C反应蛋白(CRP)阳性率高达90%，降钙素原(PCT)阳性率80%，血液中水平均有升高，是细菌性感染的敏感指标，可辅助细菌性脑炎的诊断，见表2。

2.3 自身免疫性脑炎生物标志物比较 特定自身抗体(如NMDAR抗体等)阳性率70%，在血液和脑脊液中呈现阳性表现，是诊断自身免疫性脑炎的关键指标；神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性率65%，在脑脊液中水平呈现升高状态，可辅助判断自身免疫性脑炎对神经系统的影响，见表3。

2.4 不同病情严重程度脑炎生物标志物比较 经表4可见，在病情严重程度方面，重度患儿的生物标志物异常程度高于轻、中度患儿，见表4。

2.5 诊断模型建立与评估 通过对多种生物标志物进行联合分析，建立了一个儿童脑炎早期诊断模型，筛选出IL-6、NSE、HMGB1等标志物构建诊断模型。该模型在训练集的敏感度为88.2%，特异度为90.5%，在验证集的敏感度为85.7%，特异度为89.3%，ROC曲线下面积为0.92。见图1。

表1 不同类型脑炎生物标志物比较

生物标志物	阳性率	水平变化(与正常对照相比)
病毒特异性核酸	85%	显著升高
神经元特异性烯醇化酶(NSE)	70%	轻度升高
脑脊液中某些细胞因子(如IL-6)	60%	升高

表2 细菌性脑炎生物标志物比较

生物标志物	阳性率	水平变化(与正常对照相比)
细菌性特异性核酸	75%	升高(血液和脑脊液中)
C反应蛋白(CRP)	90%	显著升高(血液)
降钙素原(PCT)	80%	升高(血液)

表3 自身免疫性脑炎生物标志物比较

生物标志物	阳性率	水平变化(与正常对照相比)
特定自身抗体(如NMDAR抗体等)	70%	阳性(血液和脑脊液中)
神经元特异性烯醇化酶(NSE)	65%	升高(脑脊液)

表4 不同病情严重程度脑炎生物标志物比较

生物标志物	轻度(n=30)	中度(n=50)	重度(n=36)
IL-6(血清)(pg/mL)	8.50±2.10	15.20±3.50	28.50±6.20
NSE(脑脊液)(ng/mL)	10.20±1.80	15.50±2.30	22.50±3.10
高迁移率族蛋白B1(血清)(ng/mL)	2.50±0.80	4.20±1.20	6.80±1.50

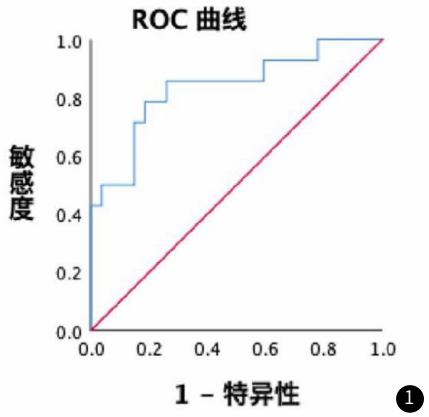

图1 ROC曲线图。

3 结 论

儿童脑炎是一种极其严重且需要家长高度重视的疾病。孩子们由于自身免疫系统尚未完全发育成熟，在面对脑炎这种脑部炎症时，往往十分脆弱。当孩子出现异常表现时，家长们必须保持警惕。特别是当孩子持续发热，体温居高不下，甚至反复无常，同时伴有精神差的情况，这些都可能是脑炎的警示信号。早期诊断对于降低儿童脑炎的病死率和致残率来说，是至

关重要的环节。然而，当前的临床诊断方法在疾病早期阶段往往存在着一些不足之处。比如，某些诊断方式可能需要较长时间才能出结果，或者在疾病初期的症状表现不典型时，难以准确判断。同时，期望通过本研究能够为儿童脑炎的早期干预和治疗提供依据，改善患儿的预后，降低儿童脑炎对患儿健康的危害。而生物标志物的研究为解决早期诊断困难这一问题提供了全新的途径[5-7]。通过对生物标志物的深入研究，有望实现更快速、更准确的早期诊断。

生物标志物是可以客观测量和评价的生理、病理或治疗过程中的指标，能够反映疾病的发生、发展及治疗反应[8-10]。在疾病诊断中，生物标志物起着至关重要的作用。例如，特定的生物标志物可以在疾病早期出现异常变化，为早期诊断提供线索。以儿童脑炎为例，某些生物标志物可能在临床表现尚未明显时就出现异常，有助于医生及时发现疾病并采取相应的诊断措施。此外，生物标志物还可以用于监测疾病的进展和治疗效果，为调整治疗方案提供依据。儿童脑炎的发病机制复杂多样，涉及病毒感染、细菌感染以及自身免疫反应等多个方面[11-13]。这些发病机制与生物标志物之间存在密切的关系。

3.1 不同类型脑炎生物标志物的意义 病毒性脑炎：病毒感染是儿童脑炎的常见原因之一。在病毒感染引起的脑炎中，机体可能产生一系列的生物标志物[14-15]。病毒特异性核酸的高阳性率为病毒性脑炎的诊断提供了直接证据。NSE作为神经元损伤的标志物，其升高提示病毒感染对神经细胞有损害。脑脊液中细胞因子水平变化反映了机体的免疫反应。

细菌性脑炎：细菌特异性核酸检测有助于明确病原菌，血液中的CRP和PCT是细菌感染的敏感指标，它们的显著升高可辅助细菌性脑炎的诊断。

自身免疫性脑炎：特定自身抗体和相关蛋白的检测是诊断自身免疫性脑炎的关键，其阳性结果提示机体免疫系统对神经元的异常攻击。

3.2 病情严重程度与生物标志物的关系 病情越严重，生物标志物水平变化越大，这可能与炎症反应的强度、神经损伤的程度相关。重度脑炎患儿的强烈炎症反应和广泛神经损伤导致生物标志物更显著的改变。

3.3 诊断模型的优势与不足 儿童脑炎早期诊断生物标志物的研究虽然取得了一定的进展，但仍有许多方面需要进一步探索和完善。首先，在生物标志物的发现方面，需要加大研究投入，利用先进的技术手段如高通量测序、蛋白质组学等，挖掘更多具有特异性和敏感性的生物标志物。例如，通过对儿童脑炎患者的脑脊液、血液等样本进行深度分析，寻找潜在的新型生物标志物，为早期诊断提供更多选择。其次，对于已发现的生物标志物，需要进一步验证其临床价值。开展大规模的多中心临床研究，明确不同生物标志物在不同类型儿童脑炎中的诊断效能、与病情严重程度的关系以及对治疗反应的预测价值等。同时，建立标准化的检测方法和参考值范围，提高生物标志物检测的准确性和可靠性。

本研究通过对116例疑似脑炎儿童的临床研究，发现了不同类型和不同病情严重程度脑炎的特异性生物标志物。这些生物标志物对于儿童脑炎的早期诊断具有重要意义，可有效提高诊断的准确性。基于这些生物标志物建立的诊断模型有较好的诊断效能，为儿童脑炎的早期诊断提供了新的方法和思路，有助于改善患儿的预后。未来还需要进一步扩大样本量和开展多中心研究，以更好地完善诊断模型和深入了解儿童脑炎的发病机制。

参考文献

[1]Liu X,Wang Y,Zhang J,et al.Biomarkers for early diagnosis of viral encephalitis in children:a review[J].Journal of Neurovirology,2022,28(1):1-10.

[2]王斌,刘肖君.自身免疫性脑炎相关抗神经抗体的筛查与临床意义[J].罕少疾病杂志,2024,31(2):21-22.

[3]Smith A B,Johnson M,Brown C.The role of inflammatory markers in bacterial meningitis and encephalitis in pediatric patients[J].Pediatric Infectious Disease Journal,2023,42(3):221-228.

[4]厉广栩,李渊龙,逯军,等.脑脊液二代测序对病毒性脑炎的诊断价值：附三例报告[J].中国全科医学,2021,24(6):744-747.

[5]徐小汝,王姗姗,苏丹丹,等.自身免疫性脑炎早期诊断及预后评估相关指标的研究现状及进展[J].检验医学与临床,2024,21(15):2297-2300,2304.

[6]Chen H,Li Q,Huang X,et al.New insights into the early diagnosis of autoimmune encephalitis in children based on specific autoantibodies[J].Frontiers in Immunology,2022,13:887563.

[7]洪丽,张春秀,石红蕾.CRP、TNF-a和NO在病毒性脑炎患儿脑脊液中的表达及临床意义[J].河北医药,2019,41(9):1404-1406,1409.

[8]Hartung T J,Cooper G,Valentin J,et al.The T1-weighted/T2-weighted ratio as a biomarker of anti-NMDA receptor encephalitis[J].Journal of Neurology,Neurosurgery & Psychiatry,2024,95(4):366-373.

[9]Kim Y S,Lee J H,Park J Y,et al.Serum and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting disease severity in children with encephalitis[J].Journal of Pediatrics,2023,255:100-108.

[10]杨可语,董赞,李昱晨,等.抗NMDA受体脑炎患者脑脊液生物标志物的研究进展[J].中华神经医学杂志,2021,20(6):112-113.

[11]Garcia-Monco JC,Benach JL,Fleisher TA.Diagnosis of Lyme neuroborreliosis[J].Archives of Neurology,2022,69(9):1020-1026.

[12]刘佳,李禄全.脑脊液生物标志物辅助诊断新生儿化脓性脑膜炎研究进展[J].儿科药学杂志,2023,29(11): 1102-1103.

[13]肖子劲,张正涛,胡丹丹.手足口病脑炎中的神经胶质和神经元标志物：S100B和NSE水平的Meta分析[J].广州医科大学学报,2023,51(1):1151-1153.

[14]田增春,张森,梁璐,等.病毒性脑炎不同时期MRI表现与预后关系研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(10):22-23.

[15]孙颖志,贺延莉,张杰,等.自身免疫性脑炎与病毒性脑炎临床症状及MRI表现的比较与鉴别[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(9):4-6,30.

（收稿日期：2024-11-05）
（校对编辑：韩敏求）