

新型生物标志物在开颅术后颅内感染诊断中的研究进展

郭 飞, 李坤正*

青海大学附属医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

摘 要

神经外科术后细菌性脑膜炎(post-neurosurgical bacterial meningitis, PNBМ)是开颅术后最常见的并发症, 可导致显著的发病率和死亡率; 虽然无菌技术越发成熟, 但细菌性脑膜炎仍然是神经外科手术过程中不可避免的障碍, 且传统生物标志物、临床症状及影像学检查对于细菌性及无菌性炎症鉴别受限, 因此本文就新型生物标志物以及脑脊液基因检测在PNBM早期诊断的研究进展进行综述。

关键词

脑膜炎, 神经外科, 细菌感染, 无菌性炎症, 生物标志物

Research Progress of Novel Biomarkers in the Diagnosis of Intracranial Infection after Craniotomy

Fei Guo, Kunzheng Li*

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 5th, 2023; accepted: May 28th, 2023; published: Jun. 7th, 2023

Abstract

Post-neurosurgical bacterial meningitis (PNBM) is the most common complication after craniotomy, which can lead to significant morbidity and mortality. Although aseptic technology is becoming more mature, bacterial meningitis is still an unavoidable obstacle in neurosurgery, and

*通讯作者。

traditional biomarkers, clinical symptoms and imaging examinations are limited in the differentiation of bacterial and aseptic inflammation, so this article reviews the research progress of novel biomarkers in the early diagnosis of PNBM.

Keywords

Meningitis, Neurosurgery, Bacterial Infection, Aseptic Inflammation, Biomarkers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经外科术后细菌性脑膜炎(post-neurosurgical bacterial meningitis, PNBM)是指细菌通过逃避粘膜和循环免疫反应并侵入蛛网膜下腔引起脑实质及脑膜的一种感染性疾病,它是开颅术后最常见的并发症[1][2],常引起严重的脑功能障碍或永久性后遗症,在世界范围内导致显著的发病率和死亡率。目前术后颅内感染在世界范围内仍然是一个难以克服的重大问题,在疾病的急性期,常常因为症状相似,往往很难区分无菌性脑膜炎和细菌性脑膜炎,因此,在开颅术后早期及时准确地诊断颅内感染对于改善临床实践的结局至关重要。然而,随着临床抗生素的滥用以及细菌耐药性的出现,脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)中的细菌培养阳性率普遍较低,且在床旁抽取脑脊液时有污染风险,使得结果出现假阳性,这使得颅内感染的诊断相当困难。CSF中传统指标如葡萄糖、总蛋白质以及氯化物等这些标志物在早期识别感染和非感染性疾病中受限。因此,区分颅内感染和非感染性疾病具有挑战性;然而,近年来随着体外诊断测试的快速发展,更多生物标志物的研究受到广泛关注。因此,本文就 PNBM 的诊断方法和生物标志物的研究进展作一综述,以期临床早期诊断 PNBM 提供更有用的信息。

2. 发病率及病原菌

2.1. 发病率

开颅术后继发颅内感染是一种常见的并发症,一般发生于开颅术后 3~7 天。据报道,其发生率差异显著,从 0.72%到大于 10%不等[3],且颅内感染死亡率可高达 30.6%,严重危害患者生命健康。这种颅内感染发生率差异主要取决于术前术后抗生素的预防及近年来抗生素的不规范使用、调查时期的不同以及不同国家对其研究的不同。尽管神经外科和术后护理的技术进步急剧增加,但近几十年来神经外科手术后的颅内感染率并没有像预期的那样下降。事实上,有人认为术后颅内感染的实际发病率和死亡率甚至高于报道。

2.2. 病原菌

研究表明,术后颅内感染病原菌主演是革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和真菌,其比例分别为 59.3%、30.2%和 10.5% [4]。主要的革兰氏阳性细菌是凝固酶阴性葡萄球菌,占有感染病原体的 41.6%,而鲍曼不动杆菌、克雷伯氏菌属是最常见的革兰氏阴性菌,分别占 12.7%、10.0% [5]。研究报道,与 2012~2015 年相比,革兰氏阴性菌的比例在 2016~2019 年间显著增加。

3. 开颅术后颅内感染的分类

尽管在当今社会, 无菌技术越发成熟, 但细菌性脑膜炎似乎是神经外科手术过程中不可避免的障碍, 致残率和死亡率很高。PNBM 类型主要包括脑膜炎、脑脓肿、硬膜下脓肿和硬膜外积脓, 一般分为细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎[6]。PNBM 的诊断主要取决于临床症状和实验室结果。通常, CSF 显示中性粒细胞计数升高、蛋白升高、葡萄糖降低、革兰染色阳性以及细菌在适当培养基上的生长。术后无菌性脑膜炎是一种自限性良性疾病, 通常由病毒或免疫过程引发, 与脑膜症状急性发作、发热、CSF 白细胞增多和常规细菌培养无生长相关。

4. 开颅术后颅内感染的机制

4.1. 屏障机制

一是正常状态下脑组织受脑膜、颅骨和皮肤宏观解剖屏障的三重保护, 可有效阻止细菌入侵, 发生感染的几率较低; 二是大脑中存在血脑屏障(blood brain barrier, BBB), 中枢神经系统中的细胞被 BBB 选择性地保护免受外部和内部的损害, 对维持大脑稳态至关重要, 该屏障将大脑与血液分隔开来, 并调节大脑和血液之间的双向交换, 以防止血液中有毒物质自由通过引起大脑和脊髓受到危害, 同时该屏障具有很强的适应外部刺激及自身内环境变化的能力, 且具有控制血浆各种溶质选择性通透的作用, 保证了大脑所需物质的正常运输以及代谢产物的排泄, 以维持大脑稳态。正常生理情况下, 脑组织受脑膜、颅骨、皮肤和 BBB 的保护, 细菌很难入侵大脑, 然而当患者需要接受开颅手术时, 手术引起的解剖结构破坏和术后引流管的放置可以使脑组织向外界开放, 以及自身变化(如年龄的增长)使 BBB 遭受分解或面临某些病理的发展, 最终导致其发生改变。定植于皮肤、黏膜的病原体可以通过跨细胞迁移、细胞旁迁移和特洛伊木马机制进入脑组织[7], 使得颅内感染的风险大大增加。

4.2. 免疫机制

中枢神经免疫系统在防止颅内感染也发挥重要作用。据研究表明, 在神经免疫系统中, 小胶质细胞、星形胶质细胞和肥大细胞是主要的免疫细胞, 其中小胶质细胞是含量最高的常驻先天免疫细胞, 执行基本的先天免疫功能; 星形胶质细胞是大脑中最丰富的神经胶质细胞, 维持 BBB 完整性, 脑血流, 神经递质代谢和营养支持作用; 肥大细胞在伤口愈合、血管生成、免疫耐受、病原体防御和 BBB 功能中起着重要的保护作用。除此之外, 还有报道指出, 所有细胞通过循环、淋巴和神经系统网络相互通信, 当颅内发生感染时, 神经元与免疫细胞直接通信。免疫系统和中枢神经系统之间的相互作用不仅对控制感染很重要, 而且对维持稳态功能也很重要, 包括神经发生、行为和神经元活动。因此, 必须达到微妙的平衡, 以引起足够的炎症反应, 以清除感染, 而不会过度活跃[8]。但在神经外科开颅术后上述结构遭到侵犯, 脑组织保护机制缺失, 打破了免疫系统和中枢神经系统之间微妙的平衡, 定植于皮肤、黏膜的病原菌在一些危险因素作用下趁机侵入机体, 从而在病原菌-宿主相互作用下发生颅内感染。

5. 开颅术后颅内感染的诊断标准及新型生物标志物

5.1. 诊断标准

PNBM 的临床诊断通常依赖于症状和实验室结果, 但无论应用何种方法, 有时仍然是可疑的。临床症状包括颈部僵硬、发热、头痛和呕吐。然而, 由于开颅术本身的化学性脑膜炎和无菌性炎症的体征表现相似[9]。因此, 临床症状只能提供初步线索, 而不是诊断中的具体指征。

另一方面, 临床医生希望通过实验室检查来做出明确诊断, 尤其是对 CSF 的结局。虽然 PNBM 以局

部方式感染中枢神经系统中的组织,但全身免疫反应也对病原菌具有显著作用。在正常情况下,由于 BBB 的隔离作用,脑脊液的微环境保持稳定。然而, BBB 功能障碍通常可以由原发性神经外科疾病或术后细菌性脑膜炎发作前的继发性感染而被发现[10]。随后,在实验室检查中观察到 CSF 生化改变,包括蛋白质、葡萄糖和氯离子。在另一个方面,免疫细胞是感染的另一个指征。据报道,在细菌性脑膜炎早期,大量外周免疫细胞穿过高渗透性 BBB 浸润到蛛网膜下腔,尤其是白细胞。然而,许多因素可以模拟感染相关的 CSF 改变,例如血液、外科手术、人工材料和骨粉可触发炎症过程导致脑脊液白细胞浓度增高,尤其在感染早期 WBC 计数可能低于 100 WBC/ μl ; 在无细菌性炎中,细胞计数通常在 10~1000 WBC/ μl 之间,但可能超过 1000/ μl 。因此上述指标在感染和无菌性炎症早期鉴别诊断中不够特异[11]。除此之外,神经影像学检查操作简单,可以常规进行,对疑似术后细菌性脑膜炎和其他神经外科相关感染进行初步筛查。神经成像在某些感染类型中具有突出的性能,例如脓肿、硬膜下和硬膜外积脓或其他手术部位感染[12]。然而,神经影像具有其固有的缺陷,即不能区分细菌种类,因此,它提供了关于精确抗生素治疗的不良信息。因此,本文总结了在目前建立的研究 PNBM 中诊断的潜在生物标志物,用于检测颅内感染和指导临床医生采取必要的干预措施、改善患者预后、减少住院时间和经济负担。

5.2. 新型生物标志物

5.2.1. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

降钙素的前肽,通常被认为是一种内源性非甾体物质,没有激素活性[13]。据报道,PCT 是细菌感染的指示物,因为感染情况下的细菌内毒素和细胞因子可以钝化降钙素合成的最后步骤[14],从而导致前体 PCT 的丰富。然而,PCT 的独创性一直是科学家们争论的问题。一些研究者认为,脑脊液 PCT 不能从脑组织合成和释放,并且由于 BBB 功能障碍而源自血清[15] [16]。最近,Karzai 等报道,当存在刺激物(如细菌内毒素、IL-6 和 TNF- α)时,实质细胞释放 PCT [17]。Muller 等还证实了在仓鼠脑组织中分离到降钙素的 mRNA,提供了 PCT 在细菌性脑膜炎中的可能性和合理性[18]。许多研究已经发现 PCT 在 PNBM 中具有极好的诊断价值。Viallon 等和 Tomio 等得出了相同的结论,证明 CSF PCT 诊断 PNBM 的特异性和敏感性分别高达 100%和 95% [19]。俞彦等研究发现开颅术后第一天颅内感染患者血清和脑脊液的 PCT 水平显著高于未感染患者,其对颅内感染诊断的敏感性和特异性均在 80%以上[20],也证实了 Viallon 等和 Tomio 等得出的结论。王华军研究发现感染组和对照组血清 PCT 之间无显著差异,而 CSF PCT 水平明显高于对照组,CSF PCT 可能是诊断神经外科术后患者颅内感染的宝贵标志物[21];特别是,如果 CSF PCT 水平高于血清 PCT 水平,则 CSF PCT 的特异性更高[22]。在早期诊断、治疗效果、疾病预后等方面得到了广泛的研究,并可作为抗生素使用的参考。

5.2.2. 肝素结合蛋白(Heparin-Binding Protein, HBP)

也称为嗜啉,由多形核白细胞在各种细菌因子、细胞因子以及炎症和趋化因子的刺激下产生[23]。它是一种急性反应蛋白,具有调节巨噬细胞和介导炎症反应的功能。在感染初期,病原菌的内毒素刺激中性粒细胞释放大量 HBP,导致急性炎症反应,导致 BBB 受损,通透性增加。玛丽亚·奥布雷哈等人发现,与病毒性脑膜炎患者相比,细菌性脑膜炎患者的 CSF 中 HBP 水平显著更高(66.00 vs 2.38 ng/mL, $p < 0.05$)。这一结果与已发表的研究报告有统计学意义的差异一致[24]。在 CSF 中 HBP 临界值为 2.47 ng/mL 时,敏感性为 93.54%,特异性为 80.64%。其他研究显示,CSF 中 HBP 水平的敏感性为 97%,特异性为 95%,临界值为 93 ng/mL 时,预测值分别为 98% (阳性)和 23% (阴性) [25]。除此之外,当 CSF HBP 水平为 $> 11.84 \mu\text{g/L}$ 时,其对急性细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎的鉴别诊断敏感性可达 90%以上[26]。HBP 对于术后颅内感染的早期诊断具有良好的预测价值,可帮助临床医师在决定治疗之前区分细菌和病毒感染,及时给予适当抗生素进行治疗,挽救了个体患者的生命。

5.2.3. 乳酸

乳酸作为代谢产物产生, CSF 中乳酸盐的积累主要来源于厌氧葡萄糖代谢、细菌代谢和中性粒细胞糖酵解的产生增加。同时, 由于乳酸盐从外周循环的渗透速度相当慢, 因此可以认为在细菌性脑膜炎的早期阶段, CSF 乳酸盐很少受到血清乳酸盐的影响。除此之外, CSF 乳酸或乳酸盐可直接反映细菌感染时的脑代谢。同时, 还报道了 CSF 乳酸盐用于区分儿童细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎[27]。一些荟萃分析表明, CSF 乳酸水平已被证明是比大多数常规脑脊液标志物(如脑脊液中的葡萄糖, 蛋白质以及细胞计数)更好的标志物[28]。因此, 近年来, 血清和 CSF 细胞因子和乳酸浓度在细菌性脑膜炎与病毒性脑膜炎的鉴别诊断中的有用性迅速得到重视。除了便宜和容易获得之外, 定量 CSF 中乳酸盐浓度的测试具有不受 CSF 中白细胞和红细胞影响的额外益处[29]。然而, 有趣的是, 一些报告表明 CSF 乳酸盐水平受到 CSF 红细胞(RBC)内在代谢的影响[30], 与上述结论相悖。CSF 乳酸水平是否受到 CSF 红细胞影响, 尚无确切定论, 但是在鉴别细菌性脑膜炎与无菌性脑膜炎中有明显优势, 且测量 CSF 乳酸率既便宜又具有成本效益, 特别是在神经外科患者中。

5.2.4. 脑脊液细胞因子

越来越多的证据表明 CSF 中的细胞因子在 PNBM 中具有潜在的诊断作用。刘倩倩、高岩等人研究表明在中枢神经系统感染患者中 CSF IL-6 水平与 CSF 葡萄糖和 CSF/血糖比值呈负相关, 认为 CSF IL-6 水平与 CSF 葡萄糖的结合可能作为中枢神经系统感染鉴别诊断的新型生物标志物库[31]。一些学者研究发现白细胞介素(IL)与脓毒症和 PNBM 中的细菌革兰氏染色类型相关。结果表明, 革兰阴性菌感染患者血清 IL-6、IL-10 水平升高, 而 IL-2 水平显著降低。然而有趣的是, 结果引起了争议, 有研究者指出 CSF 细胞因子水平升高是脑膜炎的无可争议的标志; 然而, 对于鉴别诊断细菌性脑膜炎与无菌性脑膜炎的细胞因子浓度的阈值没有共识。Cuff 等人使用 Olink 平台测量了 14 例 PNBM 患者的蛋白质组学, 包括 182 种免疫学和神经学生物标志物。结果表明, 虽然在炎症反应中可以观察到 IL-6 水平升高, 但它不能区分细菌感染和无菌性炎症[32], 也证实了前面所述观点。

6. 脑脊液基因检测

宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)是检测新型或稀有微生物的有用技术。在一次检测中可以发现几乎所有潜在病原体, 并且可及早准确地识别致病因子, 并预测耐药性或毒力因子。此外, 在疗程中应用多种 mNGS 测试可以监测疾病状态并评估治疗效果。近些年来, mNGS 应用于多个领域, 尤其是用于神经外科术后颅内感染的探究成为一热点话题。有研究者指出宏基因组二代测序(mNGS)检测技术在诊断神经外科术后颅内感染灵敏度和特异度分别为 83.33%、76.32%, 而传统细菌培养灵敏度和特异度分别为 59.52%、68.42% [33]。一项荟萃分析表明, mNGS 对细菌性脑膜炎的敏感性和特异性分别为 73.8%和 93.3% [34], 同样证明了前者观点。与传统方法相比 mNGS 技术更具有优势, 特别是当涉及罕见病原体或患者正在服用抗生素时。然而, 此方法具有一定的局限性, 常用于常规方法无法识别致病微生物时作为辅助手段, 周转时间和高成本是主要的限制因素。除此之外, mNGS 结果与临床诊断之间的不一致很常见, mNGS 结果需要结合患者的临床症状、致病性、脑脊液中的细胞和蛋白质水平、微生物读数和宿主免疫状态进行综合分析[35], 不能盲目相信其优势带来的弊端。

7. 应用现状及未来前景

本综述主要阐述了术后细菌性脑膜炎的发病机制及诊断的新型生物标志物及脑脊液基因检测。虽然现在神经外科手术中应用先进技术, 术后颅内感染的当前发病率低于上个世纪, 但在最近几十年中似乎没有变化。脑膜炎治疗的瓶颈仍然是微生物菌种和相关耐药类型的识别率低。除了细菌培养的明确结果

外, 大多数诊断方法和生物标志物只能提供有关患者炎症或感染状态的提示性信息, 并不能及早准确地识别致病因子。因此, 在临床上探究灵敏度及特异度高的检测至关重要。同时, 术后颅内感染早期诊断中的两个前景可以被考虑, 这可能为该疾病开辟新的见解。首先, 我们应该探索一种新的方法, 具有高灵敏度和特异性, 能够明确识别细菌的物种和耐药类型。其次, 微生物的原始性应予以认真注意。

参考文献

- [1] Wall, E.C., Chan, J.M., Gil, E. and Heyderman, R.S. (2021) Acute Bacterial Meningitis. *Current Opinion in Neurology*, **34**, 386-395. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000934>
- [2] Suthar, R. and Sankhyan, N. (2019) Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian Journal of Pediatrics*, **86**, 60-69. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2477-z>
- [3] Zhan, R., Zhu, Y., Shen, Y., Shen, J., Tong, Y., Yu, H. and Wen, L. (2014) Post-Operative Central Nervous System Infections after Cranial Surgery in China: Incidence, Causative Agents, and Risk Factors in 1,470 Patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **33**, 861-866. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2026-2>
- [4] Zhang, Z., Song, Y., Kang, J., Duan, S., Li, Q., Feng, F. and Duan, J. (2021) Epidemiology of Patients with Central Nervous System Infections, Mainly Neurosurgical Patients: A Retrospective Study from 2012 to 2019 in a Teaching Hospital in China. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 826. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06561-2>
- [5] Zhai, T., Fu, Z.L., Qiu, Y.B., Chen, Q., Luo, D. and Chen, K. (2020) Application of Combined Cerebrospinal Fluid Physicochemical Parameters to Detect Intracranial Infection in Neurosurgery Patients. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01781-6>
- [6] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112050-20200831-00480>
- [7] Le Govic, Y., Demey, B., Cassereau, J., Bahn, Y.S. and Papon, N. (2022) Pathogens Infecting the Central Nervous System. *PLOS Pathogens*, **18**, e1010234. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010234>
- [8] de Morais, S.D., Kak, G., Menousek, J.P. and Kielian, T. (2021) Immunopathogenesis of Craniotomy Infection and Niche-Specific Immune Responses to Biofilm. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 625467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625467>
- [9] Cherian, A., Baheti, N.N., Easwar, H.V., Nair, D.S. and Iype, T. (2012) Recurrent Meningitis due to Epidermoid. *Journal of Pediatric Neurosciences*, **7**, 47-48. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.97624>
- [10] Zhao, Z., Nelson, A.R., Betsholtz, C. and Zlokovic, B.V. (2015) Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell*, **163**, 1064-1078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>
- [11] Maskin, L.P., Capparelli, F., Mora, A., Hlavnicka, A., Orellana, N., Díaz, M.F., Wainsztein, N. and Del Castillo, M. (2013) Cerebrospinal Fluid Lactate in Post-Neurosurgical Bacterial Meningitis Diagnosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **115**, 1820-1825. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.034>
- [12] Kim, Y.J., Moon, K.S., Kim, S.K., Kang, S.J., Lee, K.H., Jang, W.Y., Jung, T.Y., Kim, I.Y. and Jung, S. (2014) The Difference in Diffusion-Weighted Imaging with Apparent Diffusion Coefficient between Spontaneous and Postoperative Intracranial Infection. *British Journal of Neurosurgery*, **28**, 765-770. <https://doi.org/10.3109/02688697.2014.931349>
- [13] Casado-Flores, J., Blanco-Quirós, A., Nieto, M., Asensio, J. and Fernández, C. (2006) Prognostic Utility of the Semi-Quantitative Procalcitonin Test, Neutrophil Count and C-Reactive Protein in Meningococcal Infection in Children. *European Journal of Pediatrics*, **165**, 26-29. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1761-5>
- [14] Foushee, J.A., Hope, N.H. and Grace, E.E. (2012) Applying Biomarkers to Clinical Practice: A Guide for Utilizing Procalcitonin Assays. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **67**, 2560-2569. <https://doi.org/10.1093/jac/dks265>
- [15] Shimetani, N., Shimetani, K. and Mori, M. (2001) Levels of Three Inflammation Markers, C-Reactive Protein, Serum Amyloid A Protein and Procalcitonin, in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Meningitis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **61**, 567-574. <https://doi.org/10.1080/003655101753218337>
- [16] Jereb, M., Muzlovic, I., Hojker, S. and Strle, F. (2001) Predictive Value of Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin Levels for the Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Infection*, **29**, 209-212. <https://doi.org/10.1007/s15010-001-1165-z>
- [17] Karzai, W., Oberhoffer, M., Meier-Hellmann, A. and Reinhart, K. (1997) Procalcitonin—A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections. *Infection*, **25**, 329-334. <https://doi.org/10.1007/BF01740811>
- [18] Müller, B., White, J.C., Nylén, E.S., Snider, R.H., Becker, K.L. and Habener, J.F. (2001) Ubiquitous Expression of the

- Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 396-404. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.396>
- [19] Viallon, A., Desseigne, N., Marjollet, O., Biryńczyk, A., Belin, M., Guyomarch, S., Borg, J., Pozetto, B., Bertrand, J.C. and Zeni, F. (2011) Meningitis in Adult Patients with a Negative Direct Cerebrospinal Fluid Examination: Value of Cytochemical Markers for Differential Diagnosis. *Critical Care*, **15**, R136. <https://doi.org/10.1186/cc10254>
- [20] Yu, Y. and Li, H.J. (2017) Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin for Early Intracranial Infection after Craniotomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e6021. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176021>
- [21] Wang, H. (2020) Higher Procalcitonin Level in Cerebrospinal Fluid than in Serum Is a Feasible Indicator for Diagnosis of Intracranial Infection. *Surgical Infections (Larchmt)*, **21**, 704-708. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.194>
- [22] Zhu, L., Dong, L., Li, Y., Lu, G., Zhang, H., Wang, X., Liu, X., Teng, Z., Xia, B. and Zhang, P. (2019) The Diagnostic and Antibiotic Reference Values of Procalcitonin for Intracranial Infection after Craniotomy. *World Neurosurgery*, **126**, e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.241>
- [23] Yang, Y., Liu, G., He, Q., Shen, J., Xu, L., Zhu, P. and Zhao, M. (2019) A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 7515346. <https://doi.org/10.1155/2019/7515346>
- [24] Kandil, M., Khalil, G., El-Attar, E., Shehata, G. and Hassan, S. (2018) Accuracy of Heparin Binding Protein: As a New Marker in Prediction of Acute Bacterial Meningitis. *Brazilian Journal of Microbiology*, **49**, 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2018.05.007>
- [25] Kong, Y., Ye, Y., Ma, J. and Shi, G. (2022) Accuracy of Heparin-Binding Protein for the Diagnosis of Nosocomial Meningitis and Ventriculitis. *Critical Care*, **26**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03929-x>
- [26] Zhang, Y., Zhou, Y., Hou, M. and Zhang, S. (2022) Analysis of Cerebrospinal Fluid Routine Biochemical Level, Pathogenic Bacteria Distribution, and Risk Factors in Patients with Secondary Intracranial Infection after Brain Tumor Surgery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 7716205. <https://doi.org/10.1155/2022/7716205>
- [27] Cunha, B.A. (2006) Distinguishing Bacterial from Viral Meningitis: The Critical Importance of the CSF Lactic Acid Levels. *Intensive Care Medicine*, **32**, 1272-1273. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0210-x>
- [28] Xiao, X., Zhang, Y., Zhang, L., Kang, P. and Ji, N. (2016) The Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Lactate for Post-Neurosurgical Bacterial Meningitis: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **16**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1818-2>
- [29] Kul, G., Sencan, I., Kul, H., Korkmaz, N. and Altunay, E. (2020) The Role of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Post-Neurosurgical Meningitis. *Turkish Neurosurgery*, **30**, 513-519. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25175-18.2>
- [30] Venkatesh, B., Morgan, T.J., Boots, R.J., Hall, J. and Siebert, D. (2003) Interpreting CSF Lactic Acidosis: Effect of Erythrocytes and Air Exposure. *Critical Care and Resuscitation*, **5**, 177-181.
- [31] Liu, Q., Gao, Y., Zhang, B., Sun, F., Yang, Q., Liu, Y., Wu, J., Chen, K., Weng, X., Zhang, W., Huang, R. and Shao, L. (2020) Cytokine Profiles in Cerebrospinal Fluid of Patients with Meningitis at a Tertiary General Hospital in China. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **53**, 216-224. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.08.019>
- [32] Cuff, S.M., Merola, J.P., Twohig, J.P., Eberl, M. and Gray, W.P. (2020) Toll-Like Receptor Linked Cytokine Profiles in Cerebrospinal Fluid Discriminate Neurological Infection from Sterile Inflammation. *Brain Communications*, **2**, fcaa218. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa218>
- [33] 吴蕾, 张少兰, 黄华玮, 石广志. 宏基因组二代测序对神外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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211128-02659>
- [34] Kanaujia, R., Biswal, M., Angrup, A. and Ray, P. (2022) Diagnostic Accuracy of the Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS) for Detection of Bacterial Meningoencephalitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **41**, 881-891. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04445-0>
- [35] Wang, J., Ye, J., Yang, L., Chen, X., Fang, H., Liu, Z., Xia, G., Zhang, Y. and Zhang, Z. (2022) Inconsistency Analysis between Metagenomic Next-Generation Sequencing Results of Cerebrospinal Fluid and Clinical Diagnosis with Suspected Central Nervous System Infection. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 764. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07729-0>