



电子、语音版

·论著·

## 儿童化脓性脑膜脑炎并发癫痫的危险因素分析及列线图预测模型构建与验证

曾苑, 贾晓丹, 宋哲

南阳市中心医院儿童神经内科, 河南 南阳 473000

**摘要:**目的 分析儿童化脓性脑膜脑炎感染后并发癫痫的危险因素, 构建并验证列线图预测模型。方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2024 年 6 月南阳市中心医院儿童神经内科收治的 486 例化脓性脑膜脑炎患儿。根据是否发生癫痫分为癫痫组 (89 例) 与非癫痫组 (397 例)。收集患儿相关资料, 比较 2 组患儿相关资料的差异。采用多因素 Logistic 回归分析筛选癫痫的影响因素。基于影响因素构建列线图预测模型。结果 486 例患儿中, 癫痫发生率为 18.3% (89 例); 其中早发型 31.5% (28 例), 晚发型 68.5% (61 例)。发作类型以全面性强直-阵挛发作为主。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、肺炎链球菌感染、脑脊液蛋白水平、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 $\beta$  蛋白、脑实质病变和脑电图重度异常或特殊模式是影响癫痫发生的危险因素。基于上述因素构建的列线图模型预测癫痫发生的曲线下面积 (AUC) 为 0.891, 最佳截断值为 142 分。Bootstrap 内部验证显示模型具有良好的校准度。根据列线图总分将患儿分为低危组、中危组和高危组, 癫痫发生率分别为 3.8%、19.4% 和 63.8% ( $P < 0.001$ )。结论 基于危险因素构建的列线图预测模型具有良好的区分度和校准度, 可为临床早期识别化脓性脑膜脑炎并发癫痫的高危患儿提供可靠工具。

**关键词:** 化脓性脑膜脑炎; 癫痫; 危险因素; 列线图; 预测模型; 儿童

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.06.005

### Risk factors for epilepsy in children with purulent meningitis and establishment and validation of a nomogram prediction model

ZENG Yuan, JIA Xiaodan, SONG Zhe

Department of Pediatric Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Corresponding author: ZENG Yuan, Email: 1054961443@qq.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the risk factors for epilepsy in children with purulent meningitis, and to establish and validate a nomogram prediction model. **Methods** A retrospective analysis was performed for 486 children with purulent meningitis who were admitted to Nanyang Central Hospital from January 2020 to June 2024. According to the presence or absence of epilepsy, they were divided into epilepsy group with 89 children and non-epilepsy group with 397 children. Related data were collected and compared between the two groups. A multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for epilepsy, and a nomogram prediction model was established based on these risk factors. **Results** For the 486 children, the incidence rate of epilepsy was 18.3% (89/486), among whom 28 (31.5%) had early-onset epilepsy and 61 (68.5%) had late-onset epilepsy. Generalized tonic-clonic seizure was the main type of seizure. The multivariate logistic regression analysis showed that age, pneumococcal infection, cerebrospinal fluid protein levels, neuron specific enolase, S100 $\beta$  protein, brain parenchymal lesions, and epilepsy-like or special patterns on electroencephalography were risk factors for the onset of epilepsy. The nomogram model established based on the above factors had an area under the curve of 0.891 for predicting the onset of epilepsy, with the optimal cut-off value of 142 points.

基金项目: 河南省青年科学基金 (20230047)。

收稿日期: 2025-08-28; 修回日期: 2025-12-05

通信作者: 曾苑 (1990—), 女, 本科, 主治医师, 主要从事儿童神经及呼吸系统疾病的研究。Email: 1054961443@qq.com。

Bootstrap internal validation showed that the model had good calibration. According to the total score of the nomogram, the children were divided into low-risk, medium-risk, and high-risk groups, and the incidence rates of epilepsy were 3.8%, 19.4%, and 63.8%, respectively ( $P < 0.001$ ), suggesting that the model had good discriminatory ability. **Conclusions** The nomogram prediction model established based on the risk factors has good discriminatory ability and calibration and can provide a reliable tool for early identification of children with purulent meningitis at a high risk of epilepsy in clinical practice.

**Keywords:** bacterial meningitis; epilepsy; risk factors; nomogram; prediction model; children

化脓性脑膜炎是儿童期常见且严重的中枢神经系统感染性疾病之一,癫痫是其较严重的并发症,严重影响患儿的认知发育和社会功能<sup>[1]</sup>。目前,癫痫发生的风险评估主要依赖临床经验判断,缺乏标准化、量化的预测工具<sup>[2]</sup>。既往研究虽已识别出年龄、意识障碍程度、惊厥持续状态、脑脊液炎症指标等危险因素<sup>[3-4]</sup>,但这些指标多为定性或半定量评估,且单一指标的预测效能有限,难以满足临床精准预测的需求。近年来,神经损伤生物标志物在中枢神经系统疾病预后评估中展现出重要价值。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)作为神经元损伤的特异性标志物<sup>[5]</sup>,S100 $\beta$ 蛋白作为胶质细胞活化的敏感指标<sup>[6]</sup>,在成人脑卒中、创伤性脑损伤等疾病中被证实具有良好的预后预测价值。然而,这些生物标志物在儿童化脓性脑膜炎癫痫预测中的应用研究仍较为匮乏,且与其他临床指标的联合应用价值亟待探索。列线图作为一种基于多因素回归模型的可视化预测工具,能够整合多维度预测因子,通过图形化界面直观呈现个体化风险概率,已在肿瘤学、心血管病学等领域得到广泛应用,并显示出优越的临床实用性<sup>[7]</sup>。将列线图模型引入儿童感染性疾病的预后评估,不仅可以提高预测准确性,还能为临床医师提供便捷的床旁决策工具。因此,本研究旨在通过大样本回顾性队列研究,系统分析儿童化脓性脑膜炎并发癫痫的危险因素,构建基于临床特征、实验室参数、神经影像学 and 电生理指标的列线图预测模型,并评估其预测效能和临床应用价值,为癫痫的早期识别和个体化防治提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性队列研究,连续纳入2020年1月至2024年6月在南阳市中心医院儿童神经内科住院治疗的化脓性脑膜炎患儿。

纳入标准:(1)年龄0~14岁;(2)符合《诸福棠实用儿科学》第8版<sup>[8]</sup>化脓性脑膜炎的诊断标准,即具备发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征等临床表现,脑脊液白细胞计数 $>100 \times 10^6/L$ 且以中性粒细胞为主( $>50\%$ ),脑脊液或血培养阳性或分子生物学检测阳性;(3)住院时间 $\geq 7$  d;(4)临床资料完整。

排除标准:(1)结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎或真菌性脑膜炎;(2)既往有癫痫病史或其他中枢神经系统疾病;(3)合并严重先天性疾病或免疫缺陷病;(4)入院前已接受抗癫痫药物治疗;(5)失访或死亡病例。

### 1.2 结局指标

主要结局指标:儿童化脓性脑膜炎患儿急性期后症状性癫痫的发生情况,定义为化脓性脑膜炎急性期后7 d内(早发型)或7 d后(晚发型)新发的癫痫发作,需符合《癫痫发作分类标准更新:国际抗癫痫联盟立场声明》中国专家解读<sup>[9]</sup>,并排除发热惊厥、电解质紊乱、低血糖等其他原因所致的急性症状性发作。

次要结局指标:癫痫发作类型(全面性强直-阵挛发作、局灶性发作等)、发作频率、首次发作时间及神经系统后遗症发生情况。

### 1.3 临床资料收集

通过医院电子病历系统回顾性收集患儿的临床资料。

#### 1.3.1 人口学特征

包括年龄、性别、居住地、既往史等。

#### 1.3.2 临床特征

记录发病至就诊时间、入院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、主要症状持续时间、生命体征等。

#### 1.3.3 实验室检查结果

收集入院72 h内的首次检验结果,包括脑脊液常规和生化(白细胞计数、蛋白、葡萄糖、氯化物)、脑脊液和血培养结果、血清炎症指标(C反应蛋白、降钙素原、白细胞计数、中性粒细胞比例)。

#### 1.3.4 神经损伤标志物检测结果

包括NSE和S100 $\beta$ 蛋白。所有患儿均于入院72 h内采集血清样本,采用电化学发光免疫分析法进行检测。检测仪器为罗氏Cobas e 601全自动电化学发光免疫分析仪。NSE检测使用配套试剂盒(货号:05200067 190),检测范围为0.05~370.00 ng/mL。S100 $\beta$ 蛋白检测使用配套试剂盒(货号:12145129 122),检测范围为0.005~39.000  $\mu g/L$ 。所有操作及质控均严格遵循仪器及试剂说明书进行。

#### 1.4 神经影像学评估

所有患儿均在入院72 h内完成头颅计算机断层成像或磁共振成像检查,部分患儿根据病情需要进行复查。

影像学异常定义包括:脑实质病变(脑炎改变、脑水肿、脑软化灶)、硬膜下积液或积脓、脑积水、脑梗死、脑脓肿等。由2名高年资儿科神经影像学医师独立阅片,意见不一致时经讨论达成共识。

影像学病变范围根据受累脑叶数量分为局限性(1~2个脑叶)和广泛性( $\geq 3$ 个脑叶或双侧病变)。

记录病变的具体部位、大小、信号特点及增强扫描表现,评估是否存在脑室扩大、中线结构移位、脑疝形成等严重并发症。

#### 1.5 脑电图监测

所有患儿均在入院后或开始规范化抗感染治疗初期完成首次脑电图检查。根据患儿病情严重程度,选择常规脑电图(30 min)或长程视频脑电图监测( $\geq 4$  h)。

脑电图异常评估采用国际临床神经生理学联合会和国际抗癫痫联盟推荐的标准术语,将脑电图表现分为:(1)正常脑电图;(2)非特异性异常(包括背景活动慢化、局灶性或弥漫性慢波);(3)癫痫样放电(包括尖波、棘波、尖慢复合波、棘慢复合波);(4)特殊模式(爆发-抑制、周期性放电、电静息等)<sup>[10]</sup>。为便于统计分析,本研究将脑电图表现综合分为3个等级:无明显异常、非特异性异常、重度异常或特殊模式。所有脑电图结果由具有脑电图专业资质的医师判读,并详细记录异常放电的部位、频率、波形等特征。

#### 1.6 治疗方案与随访

所有患儿均接受规范化抗感染治疗,初始经验性用药根据《儿童社区获得性细菌性脑膜炎诊断与治疗专家共识》<sup>[11]</sup>推荐方案,待病原学结果明确后调整为目标治疗。

记录糖皮质激素使用情况(是/否),定义为住院期间任何时间因脑膜炎治疗目的系统性使用糖皮质激素(如地塞米松)超过24 h。糖皮质激素的适应证包括:意识障碍、颅内压增高、脑脊液细胞数 $>1\ 000\times 10^6/L$ 或蛋白 $>3$  g/L。

使用机械通气的适应证为呼吸衰竭、意识障碍(GCS $<8$ 分)或频繁惊厥发作。

详细记录抗生素种类、使用时间、激素用量及疗程、机械通气时间等治疗相关信息。

住院期间持续监测,出院后1个月、3个月、6个月通过门诊复查或电话进行随访。此后每3个月随访1次直至末次随访。最短随访时间为6个月,中位随访时间为18个月。随访内容包括:癫痫发作情况(首次发作时间、发作类型、频率)、脑电图复查结果、抗癫痫药物使用情况 & 神经系统后遗症评估。

#### 1.7 并发症的定义

并发症指化脓性脑膜炎急性期或恢复期出现的、除癫痫外的其他神经系统或全身性严重情况,包括但不限于:脑积水(需影像学证实脑室进行性扩张)、脑梗死(影像学新发局灶性缺血灶)、硬膜下积液/积脓需外科干预、抗利尿激素异常分泌综合征、颅内压显著增高需脱水降压治疗及败血症休克等。

#### 1.8 列线图构建与验证

基于多因素Logistic回归分析筛选的危险因素,使用R软件的“rms”包构建列线图预测模型。模型的预测性能评价包括区分度和校准度两个方面。

区分度采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数。AUC $>0.8$ 认为模型区分度良好。

校准度采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验和校准曲线评估, $P>0.05$ 为模型拟合良好。

采用Bootstrap法进行内部验证,重复抽样1 000次,计算校准斜率、截距和Brier评分。

通过净重分类改善指数和综合判别改善指数评价模型相对于传统临床判断的改善程度。

#### 1.9 统计学方法

采用SPSS 26.0和R 4.3.0软件进行统计分析。所有计量资料经Shapiro-Wilk检验均不符合正态分布,故以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数(百分率) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验或连续性校正的卡方检验。将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析模型,采用逐步回归法筛选危险因素,计算比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)。采用方差膨胀因子评估多重共线性,当方差膨胀因子 $>5$ 时,提示存在共线性。本研究所有纳入分析的患儿资料完整,无关键变量数据缺失。

## 2 结果

### 2.1 化脓性脑膜炎患儿症状性癫痫发生情况及临床特征分析

本研究共纳入符合标准的化脓性脑膜炎患儿486例,其中89例患儿发生癫痫,发生率为18.3%。癫痫组患儿癫痫发作时间中位数为感染后14 d(四分位数间距:7, 28)d,其中早发型癫痫( $\leq 7$  d)占31.5%(28例),晚发型癫痫( $>7$  d)占68.5%(61例)。癫痫发作类型以全面性强直-阵挛发作为主(56.2%),其次为局灶性发作(33.7%)和局灶性继发全面性发作(10.1%)。

### 2.2 化脓性脑膜炎并发癫痫危险因素的单因素分析

单因素分析显示,年龄、病原学特征、脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白水平、血清C反应蛋白、降钙素原、NSE、

S100β 蛋白、脑电图特征、神经影像学特征、机械通气时间、激素使用情况等 13 个变量在 2 组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 化脓性脑膜炎患儿并发性癫痫单因素分析

变量	癫痫组(n=89)	非癫痫组(n=397)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
<b>人口学特征</b>				
年龄/月;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	8.5(3.0, 24.0)	18.0(6.0, 36.0)	3.892	<0.001
男性[n(%)]	52(58.4)	218(54.9)	0.361	0.548
女性[n(%)]	37(41.6)	179(45.1)		
<b>临床特征</b>				
发病至就诊时间/d;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	3.0(2.0, 5.0)	3.0(2.0, 4.0)	-1.245	0.213
入院 GCS/分;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	11.0(9.0, 13.0)	12.0(10.0, 14.0)	-2.134	0.033
发热持续时间/d;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	7.0(5.0, 10.0)	6.0(4.0, 8.0)	-2.567	0.010
<b>病原学特征</b>				
肺炎链球菌[n(%)]	38(42.7)	108(27.2)	8.234	0.004
脑膜炎球菌[n(%)]	15(16.9)	89(22.4)	-1.321	0.250
流感嗜血杆菌[n(%)]	12(13.5)	76(19.1)	1.547	0.214
其他病原菌[n(%)]	24(27.0)	124(31.2)	0.598	0.439
<b>实验室指标</b>				
脑脊液白细胞计数( $\times 10^6/L$ );[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	1 856(892, 3 245)	1 125(456, 2 134)	4.567	<0.001
脑脊液蛋白(g/L);[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	28(2, 42)	2(1, 3)	-5.234	<0.001
脑脊液葡萄糖(mmol/L);[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	1.2(0.8, 1.8)	1.5(1.0, 2.2)	-2.891	0.004
血清 C 反应蛋白(mg/L);[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	126(78, 4 186)	86(46, 135)	4.123	<0.001
降钙素原(ng/mL);[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	8.9(4.2, 16.8)	5.2(2.1, 10.3)	3.456	<0.001
NSE(ng/mL);[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	45.6(28.9, 68.7)	24.3(16.8, 38.9)	6.789	<0.001
S100β 蛋白( $\mu g/L$ );[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	2.8(1.6, 4.5)	1.2(0.7, 2.1)	-7.234	<0.001
<b>神经影像学特征</b>				
脑实质病变[n(%)]	67(75.3)	188(47.4)	26.234	<0.001
硬膜下积液或积脓[n(%)]	42(47.2)	98(24.7)	17.891	<0.001
脑积水[n(%)]	28(31.5)	67(16.9)	9.567	0.002
脑梗死[n(%)]	19(21.3)	44(11.1)	11.234	<0.001
<b>脑电图特征</b>				
重度异常或特殊模式[n(%)]	56(62.9)	89(22.4)	54.678	<0.001
非特异性异常[n(%)]	23(25.8)	156(39.3)	5.567	0.018
无明显异常[n(%)]	10(11.2)	152(38.3)	23.456	<0.001
<b>治疗相关因素</b>				
机械通气[n(%)]	48(53.9)	98(24.7)	28.967	<0.001
机械通气时间/d;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	5.0(3.0, 8.0)	3.0(2.0, 5.0)	3.234	0.001
使用糖皮质激素[n(%)]	72(80.9)	245(61.7)	11.234	<0.001
抗生素使用时间/d;[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	18.0(14.0, 24.0)	16.0(12.0, 21.0)	-2.123	0.034

注:GCS=格拉斯哥昏迷评分;NSE=神经元特异性烯醇化酶。

### 2.3 化脓性脑膜炎并发癫痫危险因素的多因素

#### Logistic 回归分析

将单因素分析中  $P<0.1$  的变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型,采用逐步回归法筛选危险因素。共线性诊断显示各变量间方差膨胀因子均  $<5$ ,不存在多重共线性。最终纳入模型的危险因素包括:年龄、肺炎链球菌感染、脑脊液蛋白水平、NSE、S100β 蛋白、脑实质病变和脑电图重度异常或特殊模式。见表 2。

### 2.4 列线图预测模型的构建

基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的 7 个危险因素,构建化脓性脑膜炎患儿症状性癫痫的列线图预测模型(图 1)。该模型将各危险因素转化为相应的评分,通过累加总分预测癫痫发生概率。模型中各因素的赋分权重反映了其对结局的贡献度,其中脑电图重度异常或特殊模式(100 分)贡献最大,其次为脑实质病变(78 分)。该列线图提供了一种直观、便捷的风险评估工具,临床医师可根据患儿的具体指标快速计算癫痫发生风险。

表2 化脓性脑膜炎并发癫痫危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄/月	-0.032	0.011	8.456	0.968	0.947~0.989	0.004
肺炎链球菌感染	0.763	0.282	7.324	2.145	1.234~3.728	0.007
脑脊液蛋白/(g/L)	0.421	0.093	20.456	1.523	1.267~1.831	<0.001
NSE/(ng/mL)	0.028	0.006	21.789	1.028	1.016~1.040	<0.001
S100 $\beta$ 蛋白/( $\mu$ g/L)	0.619	0.135	21.023	1.856	1.423~2.421	<0.001
脑实质病变	1.174	0.279	17.689	3.234	1.867~5.602	<0.001
脑电图重度异常或特殊模式	1.519	0.301	25.456	4.567	2.534~8.231	<0.001
常数项	-3.892	0.567	47.123	—	—	<0.001

注:NSE=神经元特异性烯醇化酶;—=无相关数据。

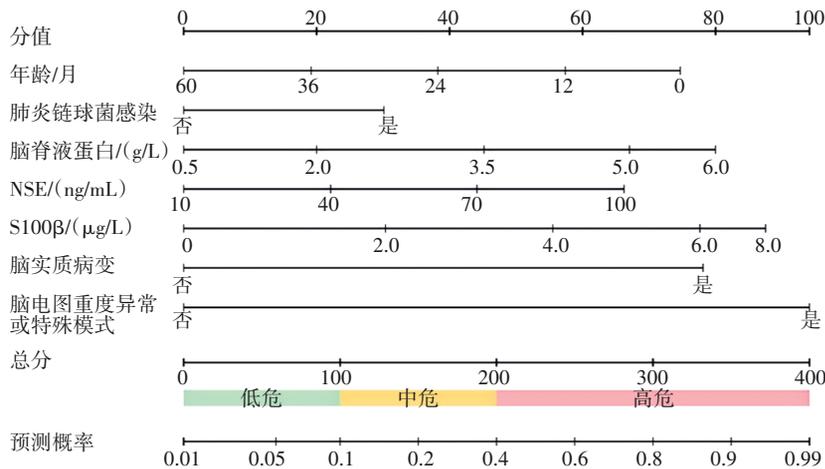


图1 儿童化脓性脑膜炎症状性癫痫列线图预测模型

2.5 预测模型区分度及模型校准度评价

采用ROC曲线评估模型的区分度。列线图模型预测癫痫的AUC为0.891,显著高于单一指标的预测效能(图2)。其中,S100 $\beta$ 蛋白(AUC=0.812)和NSE(AUC=0.798)的单独预测效能最佳,而年龄(AUC=0.634)和肺炎链球菌感染(AUC=0.581)的单独预测效能相对较低。最佳截断值对应的总分为142分,此时灵敏度为82.0%,特异度为84.1%,约登指数为0.661。

采用Bootstrap重抽样法(1000次)进行内部验证,绘制校准曲线评估模型预测概率与实际发生率的一致性。校准曲线显示,预测概率在0.1~0.8范围内,模型预测值与实际观察值高度吻合,校准斜率为0.982,截距为0.018,Brier评分为0.098,表明模型具有良好的校准度(表3)。

2.6 基于列线图的风险分层体系构建

根据列线图总分将患儿分为低危组(<100分)、中危组(100~200分)和高危组(>200分)。3组癫痫发生率分别为3.8%(9/237)、19.4%(35/180)和63.8%(45/69),组间差异有统计学意义( $\chi^2=142.567, P<0.001$ )。高危组相对于低危组的相对危险度为16.8,中危组相对于低危组的相对危险度为5.1。根据不同发生风险并结合临床指南,本研究提出相应的临床管理建议。见表4。

2.7 列线图预测模型的普适性及稳定性评价

为全面评估列线图预测模型的普适性,本研究对不同亚组人群进行了分层分析(图3)。在年龄分层分析中,<1岁组、1~3岁组和>3岁组的AUC值分别为0.878、0.895和0.902,3个年龄组间差异无统计学意义( $P=0.427$ )。此外,按年龄<5岁和≥5岁进行分层,多因素Logistic回归结果显示,除年龄本身的效应外,其余主要危险因素(如肺炎链球菌感染、NSE、S100 $\beta$ 、脑电图异常等)在不同年龄层的OR值方向一致且95%CI重叠,提示年龄的混杂效应在综合模型中得到控制。病原菌亚组分析显示,模型在不同病原菌感染中的预测效能相当。肺炎链球菌感染组的AUC最高,达0.913,其次为其他病原菌组、脑膜炎球菌组和流感嗜血杆菌组。尽管肺炎链球菌组的AUC略高,但各组间差异无统计学意义( $P=0.382$ ),表明该模型不受特定病原菌类型的影响。在并发症分组分析中,有并发症组(278例)和无并发症组(208例)的AUC分别为0.886和0.897,2组间差异无统计学意义( $P=0.634$ )。以上结果提示,无论患儿年龄、病原菌类型以及是否存在并发症,该预测模型均能保持稳定的预测效能。

敏感性分析采用逐一剔除变量的方法评估模型的稳健性(图4)。结果显示,剔除任一预测变量后,模型AUC

的下降幅度均在可接受范围内。其中,剔除脑电图重度异常或特殊模式后 AUC 下降最为明显(-4.5%),提示该变量在模型中的重要性最高。其次为 S100β 蛋白(-3.8%)和脑实质病变(-3.2%)。重要的是,所有变量剔除后的 AUC 下降幅度均<5%,且剔除后的 AUC 值仍保持在 0.85 以上,表明该模型具有良好的稳定性,不会因个别指标缺失而导致预测性能大幅下降。

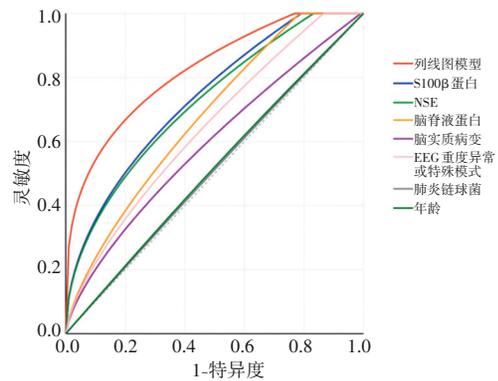


图2 列线图模型及单项指标对癫痫预测效能的ROC曲线

表3 列线图模型的内部验证结果

验证指标	原始模型	Bootstrap 验证(1000次重抽样)	优化后偏差
<b>区分度指标</b>			
C-index(AUC)	0.891	0.883	0.008
灵敏度/%	82.0	80.3	1.7
特异度/%	84.1	82.8	1.3
阳性预测值/%	53.8	51.2	2.6
阴性预测值/%	95.4	94.9	0.5
约登指数	0.661	0.631	0.030
<b>校准度指标</b>			
校准斜率	1.000	0.982	0.018
校准截距	0.000	0.018	0.018
Brier 评分	0.098	0.102	0.004
Hosmer-Lemeshow <sup>2</sup>	7.234	8.567	
Hosmer-Lemeshow P 值	0.512	0.379	
<b>重分类指标</b>			
净重分类改善指数	0.423(95%CI: 0.312~0.534)		<0.001
综合判别改善指数	0.186(95%CI: 0.142~0.230)		<0.001
<b>临床适用性</b>			
决策曲线分析净获益范围	阈概率0.10~0.75		良好
最大净获益值	0.168(阈概率=0.35)		-

表4 基于列线图评分的风险分层分析及临床管理建议

风险分层	例数	癫痫发生[n(%)]	相对危险度(95%CI)	临床管理建议
低危组	237	9(3.8)	1.0(参照)	1. 常规临床监测,无需预防性抗癫痫治疗 2. 定期神经系统评估(每周1次) 3. 基础脑电图检查(入院72h内) 4. 家属教育:癫痫发作识别及应急处理 5. 加强神经系统监测(每日评估) 6. 连续脑电图监测48~72h
中危组	180	35(19.4)	5.1(2.5~10.4)	1. 密切监测,个体化评估是否需要预防性治疗 2. 神经影像学复查(治疗后1周) 3. 多学科团队评估 4. 考虑预防性抗癫痫治疗(结合临床综合评估,与家属充分沟通) 5. 持续脑电图监测≥72h
高危组	69	45(63.8)	16.8(8.5~33.2)	1. 重症监护病房管理 2. 动态监测NSE、S100β等神经损伤标志物 3. 制定个体化癫痫管理方案 4. 早期康复介入,神经发育评估
χ <sup>2</sup> 值		142.567		
P 值		<0.001		

注:NSE=神经元特异性烯醇化酶。

亚组	n	AUC (95%CI)	AUC值
<b>年龄组</b>			
<1岁	156	0.878 (0.832-0.924)	
1-3岁	198	0.895 (0.856-0.934)	
>3岁	132	0.902 (0.861-0.943)	
<b>病原菌</b>			
肺炎链球菌	146	0.913 (0.875-0.951)	
脑膜炎球菌	104	0.885 (0.839-0.931)	
流感嗜血杆菌	88	0.872 (0.820-0.924)	
其他病原菌	148	0.890 (0.848-0.932)	
<b>并发症</b>			
有并发症	278	0.886 (0.850-0.922)	
无并发症	208	0.897 (0.859-0.935)	
<b>总体</b>	<b>486</b>	<b>0.891 (0.865-0.917)</b>	

图3 儿童化脓性脑膜炎症状性癫痫预测模型亚组分析森林图

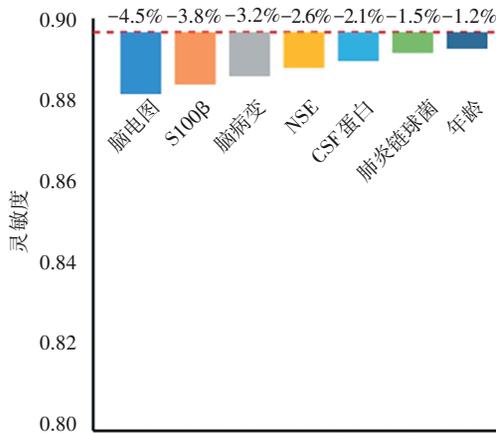


图4 儿童化脓性脑膜炎症状性癫痫预测模型亚组敏感性分析瀑布图

### 3 讨论

本研究发现,儿童化脓性脑膜炎患者癫痫的发生率为18.3%,与相关文献<sup>[12]</sup>报道的15%~30%基本一致。癫痫的发生涉及复杂的病理生理过程,本研究识别的危险因素从不同角度反映了这一过程。本研究显示,年龄越小并发癫痫的风险越高,这可能与婴幼儿血脑屏障发育不成熟、脑组织对炎症损伤更敏感有关。发育中的大脑神经元兴奋性较高,抑制性神经递质系统尚未完善,更易形成异常放电灶<sup>[13-14]</sup>。肺炎链球菌感染显著增加癫痫风险,这与其强大的神经毒性密切相关。肺炎链球菌细胞壁成分如肺炎球菌溶血素可直接损伤神经元和血管内皮细胞,该溶血素诱导的炎症反应更为剧烈,所导致的脑实质损伤更严重<sup>[15]</sup>。本研究中肺炎链球菌感染者脑实质病变发生率高达69.9%,明显高于其他病原菌。脑脊液蛋白升高反映了血脑屏障破坏程度和炎症反应强度,高水平蛋白不仅提示屏障功能严重受损,还可能通过改变脑脊液渗透压、影响神经元微环境稳态,从而促进癫痫发生<sup>[16-17]</sup>。NSE和S100β蛋白作为神经损伤标志物,其升高程度直接反映神经元和胶质细胞损伤的严重性<sup>[18-19]</sup>。

NSE主要存在于神经元胞浆中,其释放入血提示神经细胞膜完整性破坏<sup>[20]</sup>;S100β主要由星形胶质细胞分泌,参与神经炎症和修复过程<sup>[21]</sup>。两者同时升高预示着广泛的神经组织损伤。脑实质病变和脑电图重度异常或特殊模式作为最强的预测因子,直接反映了脑组织结构和功能的严重损害,是癫痫发生的直接病理基础<sup>[21-22]</sup>。

本研究构建的列线图模型整合了临床、实验室、神经影像和电生理等多维度信息,AUC达0.891。本模型纳入了NSE、S100β等生物标志物,显著提升了预测准确性。本研究综合考虑了脑电图和影像学特征,可更全面地评估神经系统损伤程度。既往研究显示,NSE和S100β蛋白与症状性癫痫密切相关<sup>[23-24]</sup>。本研究发现,S100β的预测价值甚至超过传统的脑脊液参数,提示S100β在癫痫风险评估中的重要作用。模型中脑电图重度异常或特殊模式权重最高,这表明急性期脑电图异常是远期癫痫的最强预测因子。本研究的危险分层体系将患儿分为3个风险等级,高危组癫痫发生率高达63.8%,为临床精准干预提供了依据。这种分层方法比既往研究的二分类(高危/低危)更加精细。中危组患儿可能需要个体化管理,既要避免过度治疗,又要防止漏诊高风险患儿。

对于模型识别的高危患儿,建议在急性期即开始连续脑电图监测,及时发现亚临床发作,并给予治疗。中危患儿可采用间断脑电图监测策略,而低危患儿可减少不必要的检查,降低医疗成本。本模型还可指导随访策略的制订。高危组患儿应进行长期神经系统随访,建议至少随访2年,定期复查脑电图。即使急性期未发生癫痫,也应警惕晚发型癫痫的可能。模型中包含的生物标志物可作为动态监测指标,NSE和S100β的持续升高可能预示疾病进展,需要调整治疗方案。此外,模型可帮助医生与家属进行有效沟通,量化的风险评估,有助于家属理解病情严重性,提高治疗依从性。

本研究也存在一定局限性。第一,作为单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚,模型的外推性需要多中心前瞻性研究验证。第二,本研究为回顾性观察设计,揭示了多种因素与症状性癫痫的相关性,但无法确立明确的因果关系。例如,更高的炎症指标和神经损伤标志物水平是导致癫痫的原因,还是严重脑损伤(其本身即易致癫痫)的共同标志,尚需前瞻性研究和机制研究进一步阐明。第三,检查方法存在异质性,脑电图监测时长(常规/长程)与神经影像学检查类型(计算机断层成像/磁共振成像)的差异,可能对癫痫样放电和早期脑实质病变的检出率造成影响,从而可能引入测量偏倚。第四,模型方法学存在局限性:尽管列线图模型直观实用,但其本质基于多因素Logistic回归分析,预测性能依赖于建模人群的特征。模型的内部验证表现良好,但外部有效性仍需在人群、不同医疗中心的前瞻性队列中验证。此外,该

模型未涵盖所有潜在预测因素(如遗传易感性、特定炎症细胞因子等)。第五,部分生物标志物检测并非所有医院的常规项目,可能限制模型的推广应用。另外,随访时间相对较短(中位时间18个月),可能遗漏部分晚发型癫痫病例。第六,本研究为观察性研究设计,未设置预防性治疗的干预组,因此不能对预防性抗癫痫治疗的有效性作出推论。模型识别的高危人群是否能从预防性治疗中获益,需要进一步的随机对照试验验证。

未来研究可探索其他与血脑屏障破坏、神经炎症及兴奋性毒性相关的生物标志物,以进一步完善预测体系。例如,脑脊液或血清中的基质金属蛋白酶-9与血脑屏障完整性相关;白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等促炎细胞因子是癫痫发生的关键炎症介质;胶质纤维酸性蛋白可特异性反映星形胶质细胞损伤。将这些多维度的生物标志物与临床指标结合,并利用机器学习等算法进行整合分析,有望构建敏感度更高、稳定性更强的预测模型,从而实现更早期的风险预警和个体化干预。

本研究通过对486例儿童化脓性脑膜炎患者的深入分析,明确了癫痫的发生率为18.3%,识别了7个危险因素,构建了具有良好预测性能的列线图模型。该模型整合临床、实验室、影像学和电生理信息,为癫痫风险评估提供了量化工具。基于模型的风险分层体系有助于实现精准医疗,高危患儿的早期识别和干预可能改善预后。

#### 参 考 文 献

- [1] ZAINEL A, MITCHELL H, SADARANGANI M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 535.
- [2] OBREJA M, MIFTODE EG, STOLERIU I, et al. Heparin - Binding protein (HBP), neutrophil gelatinase - associated lipocalin (NGAL) and S100 calcium-binding protein B (S100B) can confirm bacterial meningitis and inform adequate antibiotic treatment[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(6): 824.
- [3] MENG LX, PENG XL, XU HY, et al. A nomogram to predict bacterial meningitis-associated hydrocephalus: a single-center retrospective study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(9): 706-713.
- [4] WU JH, SHI T, YUE YF, et al. Development a prediction model for identifying bacterial meningitis in young infants aged 29-90 days: a retrospective analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 69.
- [5] TABUSI M, THORSODOTTIR S, LYSANDROU M, et al. Neuronal death in pneumococcal meningitis is triggered by pneumolysin and RrgA interactions with  $\beta$  - actin[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(3): e1009432.
- [6] ARNASON S, MOLEWIJK K, HENNINGSSON AJ, et al. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis: detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41(7): 1051-1057.
- [7] GROENEVELD NS, BIJLSMA MW, VAN ZEGGEREN IE, et al. Diagnostic prediction models for bacterial meningitis in children with a suspected central nervous system infection: a systematic review and prospective validation study[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(8): e081172.
- [8] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [9] 高慧,乐治军,安东梅,等.《癫痫发作分类标准更新:国际抗癫痫联盟立场声明》中国专家解读[J]. *癫痫杂志*, 2025, 11(4): 310-317.
- [10] PELTOLA ME, LEITINGER M, HALFORD JJ, et al. Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2023, 147: 108-120.
- [11] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童社区获得性细菌性脑膜炎诊断与治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(8): 584-591.
- [12] LE ND, MURI L, GRANDGIRARD D, et al. Evaluation of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid and blood as a biomarker for neuronal damage in experimental pneumococcal meningitis[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 293.
- [13] FARMEN K, TOFIÑO-VIAN M, IOVINO F. Neuronal damage and neuroinflammation, a bridge between bacterial meningitis and neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 680858.
- [14] 李朝阳,赵之晗,冯国栋,等. 结核性脑膜炎和疱疹病毒脑膜炎脑脊液细胞学检查的特点分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(6): 551-555.
- [15] PEREIRA JM, XU SY, LEONG JM, et al. The yin and yang of pneumolysin during pneumococcal infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878244.
- [16] NISHIMOTO AT, ROSCH JW, TUOMANEN EI. Pneumolysin: pathogenesis and therapeutic target[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1543.
- [17] LUO YH, WANG YC. Risk prediction model for necrotizing pneumonia in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2079-2087.
- [18] 许云云,施英,何治君,等. 脑脊液基因组测序诊断特殊链球菌脑膜炎[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(2): 202-206.
- [19] DE CARLUCCIO M, DI SANTE G, CLEMENTI ME, et al. Effect on different glial cell types of S100B modulation in multiple sclerosis experimental models[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 5948.
- [20] KHATIB U, VAN DE BEEK D, LEES JA, et al. Adults with suspected central nervous system infection: a prospective study of diagnostic accuracy[J]. *J Infect*, 2017, 74(1): 1-9.
- [21] OLIE SE, STAAL SL, HORST LTER, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers in adults with suspected central nervous system infections[J]. *J Infect*, 2024, 88(3): 106117.
- [22] RAHIMI BA, ISHAQ N, MUDASER GM, et al. Outcome of

- acute bacterial meningitis among children in Kandahar, Afghanistan: A prospective observational cohort study[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0265487.
- [23] MINTEGI S, GARCÍA S, MARTÍN MJ, et al. Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(3): e20201126.
- [24] GUNAWAN PI, SAHARSO D, SARI DP. Correlation of serum S100B levels with brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with status epilepticus[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(7): 281-285.

责任编辑:龚学民