· 公共卫生案例 ·

河北省 1 例 B 群脑膜炎奈瑟菌感染病例流行病学和基因组学分析

王若璇[1]，曹玉雯[2]，贾肇一[2]，何宝花[2]，刘会[3]，范红敏[1]，孙印旗[2]，李琦[2]

1. 华北理工大学公共卫生学院，唐山 063210；
2. 河北省疾病预防控制中心 河北省传染病病原鉴定分析与流行病学重点实验室，石家庄 050021；
3. 张家口市疾病预防控制中心，张家口 075000
通信作者：李琦，E-mail：liqinew@126.com；孙印旗，E-mail：hbsunyq@163.com

【摘　要】目的　分析 2024 年河北省张家口市某月子中心 1 例 B 群脑膜炎奈瑟菌（*Neisseria meningitidis*，*Nm*）感染致流行性脑脊髓膜炎（简称“流脑”）病例的流行病学及病原学特征。**方法**　对病例进行流行病学调查，采集病例和密切接触者的样本进行分离培养，对获得的分离株进行菌株鉴定和血清群分析及药物敏感性实验；与 2024 年河北省收集到的其他地市的 13 株 B 群 *Nm* 菌株（包括病例、密切接触者和健康人群）进行分子分型、平均核苷酸一致性（ANI）检验分析和单核苷酸多态性（SNP）分析。**结果**　张家口病例分离株和密切接触者分离株均为 B 血清群 *Nm* 菌株。12 种药物敏感性结果表明，分离自病例（HE2024ZJK001）与 1 例密切接触者（HE2024ZJK002）的分离株均对头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南、阿奇霉素、米诺环素、氯霉素和利福平共 7 种药物敏感；对环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明、氨苄西林和青霉素不敏感。HE2024ZJK001 和 HE2024ZJK002 均属于新的序列型（sequence type，ST）即 ST-18512，并且属于同一克隆群（CC）CC4821 克隆群，ProA 分型均为 P1.20，23，FHbp（H 因子结合蛋白）均为变异 2 型（v2），亚变型均是 v2.16，NHBA 氨基酸型为 Peptide 669，均不含有 *NadA* 基因。ANI 及 SNP 系统进化分析结果一致，表明张家口分离株（HE2024ZJK001、HE2024ZJK002）属于同一菌株，且与河北石家庄分离株（HE12NME031）、广东省分离株（Nm441107）亲缘关系最密切。**结论**　此病例为张家口自 2011 年来首次出现的流脑病例，并且发生在月子中心这种母婴人员密集的场所；应进一步加强接触婴幼儿特殊人群的健康监测，特别是流脑的监测，防止出现局部暴发。

【关键词】流行性脑脊髓膜炎；脑膜炎奈瑟菌；B 血清群；CC4821；多位点序列分型

Epidemiological and genomic analyses of *Neisseria meningitidis* serogroup B infection in Hebei province: a case report

WANG Ruoxuan[1], CAO Yuwen[2], JIA Zhaoyi[2], HE Baohua[2], LIU Hui[3], FAN Hongmin[1], SUN Yinqi[2], LI Qi[2] (*1. School of Public Health*, *North China University of Science and Technology*, *Tangshan* 063210, *China*; *2. Hebei Key Laboratory of Pathogens and Epidemiology of Infectious Diseases*, *Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention*, *Shijiazhuang* 050021, *China*; *3. Zhangjiakou Center for Disease Control and Prevention*, *Zhangjiakou* 075000, *China*)
Corresponding authors: LI Qi, E-mail: liqinew@126.com; SUN Yinqi, E-mail: hbsunyq@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the epidemiological and etiological characteristics of a case of epidemic cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* (*Nm*) serogroup B infection in a maternity center in Zhangjiakou city, Hebei province in 2024. **Methods** An epidemiological investigation was carried out for the case, and samples of the case and close contacts were collected for isolation and culture. The isolates were subjected to strain identification, serogroup identification, and antimicrobial susceptibility testing. Molecular typing, average nucleotide consistency (ANI) analysis, and single nucleotide polymorphism (SNP) analysis were performed with 13 *Nm* serogroup B strains (including cases, close contacts, and healthy people) collected in Hebei province, 2024. **Results** Both the isolates from the case in Zhangjiakou and the isolates from close contacts were *Nm* strains of the B serogroup. The results of antimicrobial susceptibility testing showed that the isolate from the case (HE2024ZJK001) and one close contact (HE2024ZJK002) were sensitive to cefotaxime, ceftriaxone, meropenem, azithromycin, minocycline, chloramphenicol, and rifampin, while they were not sensitive to ciprofloxacin, levofloxacin, compound sulfamethoxazole, ampicillin, or penicillin. Both HE2024ZJK001 and HE2024ZJK002 belonged to a new sequence type (ST) ST-18512 and the same clonal complex (CC) CC4821. In addition, the two strains showed the ProA typing results of P1.20, 23, H factor-binding protein of variant 2 (v2), the sub-variant of v2.16, and the NHBA amino acid type of Peptide 669, and neither carried the *NadA* gene. The results of phylogenetic analyses based on ANI and SNP showed that the Zhangjiakou isolates (HE2024ZJK001 and HE2024ZJK002) had the same source and were most closely related to the Shijiazhuang isolate in Hebei province

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1147830
基金项目：河北省卫生行业重点科技研究计划项目（20200683）
第一作者：王若璇（1999—），硕士在读，研究方向：流行病与卫生统计学。
收稿日期：2025-05-06　修回日期：2025-08-04　录用日期：2025-09-03
利益冲突：不存在　伦理审查：已获取　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

(HE12NME031) and the Guangdong isolate (Nm441107). **Conclusions** This case has been the first epidemic cerebrospinal meningitis case in Zhangjiakou since 2011, and it occurs in a place where mothers and infants are crowded. The results suggest that in the future, the health monitoring, especially epidemic cerebrospinal meningitis monitoring, should be strengthened for special groups of infants and young children to prevent local outbreaks.

【**Keywords**】 epidemic cerebrospinal meningitis; *Neisseria meningitidis*; serogroup B; CC4821; multilocus sequence typing

流行性脑脊髓膜炎(简称“流脑”)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, *Nm*)简称脑膜炎球菌引起的急性化脓性中枢神经系统感染,发病具有病程进展快、传染性强、隐性感染率高和病死率高等特点[1]。流脑病死率在全球范围内超过10%,致残率约为 10%～20%,造成了严重的疾病负担[2]。人群普遍易感,尤其儿童感染后易发病,成人与儿童相比有较强的免疫力,感染病菌后仅有 1%～2% 会发生脑膜炎,并且健康人群有一定的 *Nm* 携带率[3]。根据细菌表面荚膜多糖的结构和特性,*Nm* 分为 12 个血清群,还有许多菌株不可进行血清群分群,因而被称为不可分群,通常引起流脑的为 A、B、C、X、W、Y 群[4]。流脑血清群不断变迁,我国 A 群和 C 群随着针对的疫苗接种病例数逐渐下降,而 B 群发病率呈上升趋势[5],河北省的血清群变化趋势亦如此,B 群 *Nm* 已逐渐成为河北省的流行菌株[6]。本研究对河北省张家口市 1 例流脑病例进行流行病学调查,结合其流行病学特征、临床表现与实验室检测结果,证实为 B 群 *Nm* 感染引起的流脑病例。对病例和密切接触者的分离株进行菌株的种属鉴定、血清学分型、药物敏感性实验和基因测序和基因组特征分析,并与选取的同克隆群菌株进行遗传进化关系比对,为监测和防控流脑疫情提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 *研究对象* 2024 年 8 月河北省张家口市确诊的 1 例 B 群流脑感染患儿。病例男婴,于 2024 年 7 月 21 日在张家口出生,出生后健康情况良好。7 月 25 日出院,由月子会所专车接入会所,直至出现症状前一直由月嫂一对一照料。患儿于 8 月 17 日突发高热(体温 38.9 ℃)、恶心呕吐、颈项强直,皮肤出现少量瘀点瘀斑,于发病 2 h 内送往某医院就诊,8 月 20 日患儿被确诊为流脑。医院给予患儿美罗培南和万古霉素治疗,预后良好。

1.2 *病原学检测* 8 月 21 日张家口市疾控中心收集患儿血清、脑脊液样本及阳性培养物,当日送河北省疾病预防控制中心检测,22 日反馈结果为 B 群 *Nm* 菌株。对此病例分离菌株和从病例密切接触者(以下简称“密接”)样本中分离出的 1 株 B 群菌株进行病原学及基因组学分析,同时将 2024 年河北省收集到的来自其他地区的流脑病例的 3 株 B 群 *Nm* 菌株(保定 2 株、唐山 1 株),分离自病例密接的 2 株 B 群 *Nm*(保定 2 株)以及健康带菌者的 8 株 B 群 *Nm*(保定 1 株、邯郸 1 株、衡水 1 株、定州 3 株、沧州 2 株),共 13 株 B 群 *Nm* 菌株与本次分离的 2 株 B 群 *Nm* 菌株进行对比分析。本研究经河北省疾病预防控制中心伦理委员会审查通过[编号:IRB(S)2020-007]。

1.3 *疫情调查与处置* 2024 年 8 月 20 日 12 时河北省张家口市疾病预防控制中心接到桥西区疾控中心报告后,疾病预防控制中心人员立即按照《全国流行性脑脊髓膜炎监测方案》,对病例进行流行病学调查,了解病例的基本情况、临床表现和就(确)诊经过等,收集病例临床样本(血液/脑脊液等)进行 *Nm*;调查病例密切接触者,共采集密接人员(家人朋友 6 人、月子中心工作人员 4 人、摄影师 2 人、月嫂 1 人)13 份咽拭子样本培养 *Nm*。用含氯消毒剂物表擦拭病例接触过的物品,场所每日开窗通风;实施涉疫场所(月子中心)关停措施;指导患儿密接人员做好自我健康监测,阳性分离株者予以预防性服药。

1.4 *主要试剂和材料* MH 血平板、巧克力平板和巧克力双抗平板(广州市迪景微生物科技有限公司);*Nm* 分群诊断血清(美国 REMEL 公司);*Nm* 种属鉴定和血清分群核酸检测试剂盒(江苏硕世生物科技股份有限公司);E-test 药敏试纸条(意大利 Liofilchem 公司);核酸提取试剂(江苏硕世生物科技股份有限公司)。

1.5 *主要仪器* CO_2 培养箱(日本三洋公司);QuantStudio 5 荧光定量 PCR 扩增仪(新加坡 Life Technologies 公司);MALDI-TOF-MS 微生物质谱仪(重庆市中元汇吉生物技术股份有限公司);超微量紫外线分光光度计(杭州米欧仪器有限公司);荧光定量仪 Qubit 4.0(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.6 *分离培养和鉴定* 在无菌操作下,将阳性血培养瓶中液体转种至血平板;密切接触者咽拭子样本接种于巧克力双抗平板,保温运送至实验室,放入 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 20 h,从平板上挑出特征性菌落继续传代培养,挑选可疑菌落,均匀涂布于质谱仪的靶点上,经质谱仪鉴定后,将 *Nm* 转种至血平板,之后采用玻片凝集法鉴定血清群。根据 *Nm* 种属鉴定和血清分群核酸检测试剂盒说明书,鉴定 real-time PCR 种属和血清群。

1.7 药物敏感性试验　采用 E-test 试纸条法对此次分离株进行药物敏感性试验。将血平板上菌株转种至巧克力平板，之后用生理盐水配制 0.5 麦氏单位的菌悬液，将 E-test 试纸条平整贴于已均匀涂布菌液的 MH 血平板，置于 5% CO_2 培养箱中，37 ℃ 培养 20 h，观察结果读取最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）。按照最新美国临床实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）标准判定为敏感、中介和耐药。质控菌株为肺炎链球菌 ATCC 49619 和大肠埃希菌 ATCC 25922。

1.8 全基因组测序　将提取浓度和纯度合格的 *Nm* 菌株 DNA 样品随机打断成长度为 350 bp 左右的片段，运用 Illumina Nextseq 2000 平台测序，将测序得到的低质量原始数据（raw data）过滤掉，从而获得结果更加可靠的数据（clean data），随后使用 SPAdes 3.15.2 组装软件[7]，组装预处理后的 clean data，最后获得每株菌株的 contigs 序列文件。

1.9 基因组分析

1.9.1 分子分型　将组装好的 fasta 数据文件上传至 Pub MLST（https://pubmlst.org/）网站，分别进行菌株多位点序列分型（multilocus sequence typing, MLST）和外膜蛋白 PorA 分型；蛋白疫苗相关蛋白基因序列分析，主要包括相关 3 种蛋白成分：FHbp（H 因子结合蛋白）、NadA（奈瑟菌黏附蛋白 A）、NHBA（奈瑟菌肝素结合蛋白 A）。

1.9.2 平均核苷酸一致性分析　采用 Pyani 软件（版本 0.2.12）将 2 株（病例菌株和密接菌株）与国内 2024 年 5 株（包括河北省内 1 株和河北省外 4 株）CC4821 克隆群 B 群 *Nm* 菌株共同分析平均核苷酸一致性（average nucleotide identity, ANI），并采用 ChiPlot（https://www.chiplot.online/）网站将分析结果做成可视化热图。

1.9.3 单核苷酸多态性分析　采用 MUMmer 软件（版本 3.23）将河北省张家口 2 株分离株与在 PubMLST 网站上下载的国内外 B 群 *Nm* 所有 CC4821 克隆群共 163 株 B 群 *Nm* 菌株共同分析单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP），并以 FastTree 软件构建系统进化树，同样利用 ChiPlot 网站美化处理进化树。

2 结　果

2.1 菌株的鉴定和分群　病例阳性血培养样本分离到 1 株可疑菌株，经质谱仪鉴定为 *Nm*（HE2024ZJK001），鉴定分值>2.20；经玻片凝集试验和实时荧光定量 PCR 血清群鉴定均为 B 群。13 份密切接触者样本中分离出 1 株 *Nm*（HE2024ZJK002），该分离株来自月嫂，血清群鉴定结果同样为 B 群。

2.2 药物敏感性试验（表 1）　2 株 *Nm* 药敏情况基本一致，对头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南、阿奇霉素、米诺环素、氯霉素和利福平 7 种药物敏感，对环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明、氨苄西林和青霉素耐药不敏感。

表 1 病例与密切接触者 *Nm* 分离株药敏实验结果
Table 1 Results of antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria meningitidis* isolates from the case and close contacts

药物名称	HE2024ZJK001		HE2024ZJK002	
	MIC值/(μL/mL)	药敏判定	MIC值/(μL/mL)	药敏判定
青霉素	0.380	R	0.250	I
氨苄西林	0.500	I	0.750	I
头孢噻肟	<0.016	S	<0.016	S
头孢曲松	<0.016	S	<0.016	S
美罗培南	0.064	S	0.064	S
阿奇霉素	1.000	S	1.500	S
米诺环素	0.250	S	0.250	S
环丙沙星	0.380	R	0.380	R
左氧氟沙星	0.250	R	0.250	R
复方新诺明	≥32.000	R	≥32.000	R
氯霉素	1.500	S	1.500	S
利福平	0.032	S	0.032	S

注：S：敏感；I：中介；R：耐药。

2.3 基因组分析结果

2.3.1 分子分型（表 2）　张家口 2 株分离株（HE2024ZJK001、HE2024ZJK002）分子分型在 PubMLST 数据库中属于一个新的序列型（sequence type, ST）即 ST-18512，均属于同一克隆群（clonal complex, CC）CC4821 克隆群。HE2024ZJK001 和 HE2024-ZJK002 的 PorA 型别一致为 P120, 23。河北省 2024 年分离株 PorA 蛋白型别基本情况为：15 株 B 群 *Nm* 菌株共有 10 种 PorA 型别，PorA 2 个变异区（VR1 和 VR2）分别各有 10 种不同的型别。不同克隆群 *Nm* 菌株 PorA 型别有差异，CC4821 克隆群常见的 PorA 型别为 P1.20, 23，其余克隆群 PorA 型别多态性高。不同来源的 PorA 型别分布明显不同。HE2024ZJK001 和 HE2024ZJK002 的 FHbp 型别均为变异 2 型（variant2, v2），亚变型均是 v2.16。总体上看河北省 2024 年 *Nm* 菌株除衡水分离株（HE2024HS001）是变异 1 型（variant1, v1），其余菌株均是 v2，最常见的型别是 v2.16（53.3%，8 株）。CC4821 克隆群 FHbp 型别均为 v2.16。来源为病例的分离株优势型别为 v2.16（75%，3 株）。NHBA 型别从地区、来源和克隆群上来看，分布明显不同，均具有多态性。张家口 2 株 NHBA 氨基酸型均为 Peptide669。纳入分析的河北省菌株均不含有 *NadA* 基因。

表 2 河北省 *Nm* 分离株基本信息及分子分型结果

Table 2 Basic information and molecular typing results of *Neisseria meningitidis* isolates in Hebei province

ID号	样本编号	地区	来源	多位点序列分析		抗原基因				
				序列型(ST)	克隆群(CC)	*PorA-VR*1	*PorA-VR*2	*FHbp*	*NHBA*	*NadA*
165016	HE2024ZJK001	张家口	病例	18512	4821	20	23	v2.16	669	None
165017	HE2024ZJK002	张家口	密接	18512	4821	20	23	v2.16	669	None
166643	HE2024HS001	衡水	健康人群	5819	UA	18-25	9-18	v1.571	1059	None
166644	HE2024DZ001	定州	健康人群	14387	UA	5-3	2	v2.25	24	None
166645	HE2024DZ002	定州	健康人群	14387	UA	5-3	2	v2.25	24	None
166646	HE2024DZ003	定州	健康人群	14387	UA	5-3	2	v2.25	24	None
166653	HE2024CZ001	沧州	健康人群	7962	UA	21-10	new	v2.16	688	None
165376	HE2024CZ002	沧州	健康人群	18590	UA	21-2	28	v2.21	1060	None
165377	HE2024HD001	邯郸	健康人群	18594	UA	5-1	new	v2.16	new	None
166647	HE2024BD002	保定	健康人群	8674	41/44	12-15	13-78	v2.572	9	None
166648	HE2024BD003	保定	病例	7962	UA	12-1	13-2	v2.16	688	None
166649	HE2024BD004	保定	密接	7962	UA	12-1	13-2	v2.16	688	None
166650	HE2024BD005	保定	密接	7962	UA	12-1	13-2	v2.16	688	None
166651	HE2024BD006	保定	病例	5664	4821	20	23-7	v2.16	910	None
166652	HE2024TS001	唐山	病例	32	32	7-2	23-6	v2.101	528	None

注：UA: 表示菌株无法进行CC归类; None: 表示数据库内无相匹配的等位基因。

2.3.2 ANI 分析结果(图 1) 张家口 2 株分离株和 2024 年国内 CC4821 克隆群 B 群 *Nm* 分离株 ANI 值均≥98.73%。HE2024ZJK001 与 HE2024ZJK002 的 ANI 值为 99.99%，提示这 2 株菌株可能为同一来源菌株；山东省威海的病例分离株(SD24WH0038NM)与密接分离株(SD24WH0084NM～SD24WH0086NM)ANI 值均≥99.83%，提示可能为同一来源菌株。聚类结果显示 HE2024ZJK001 和 HE2024ZJK002、SD24WH0038NM 和SD24WH0084NM～SD24WH0086NM、HB2024BD006 分别聚集成簇。聚类分析分为两大分支，一支是河北张家口(HE2024ZJK001、HE2024ZJK002)与河北保定(HE2024BD006)的菌株，显示亲缘关系较密切；另一支由山东威海(SD24WH0038NM 和 SD24WH0084NM～SD24WH0086NM)菌株相聚成簇，其关系更为紧密。

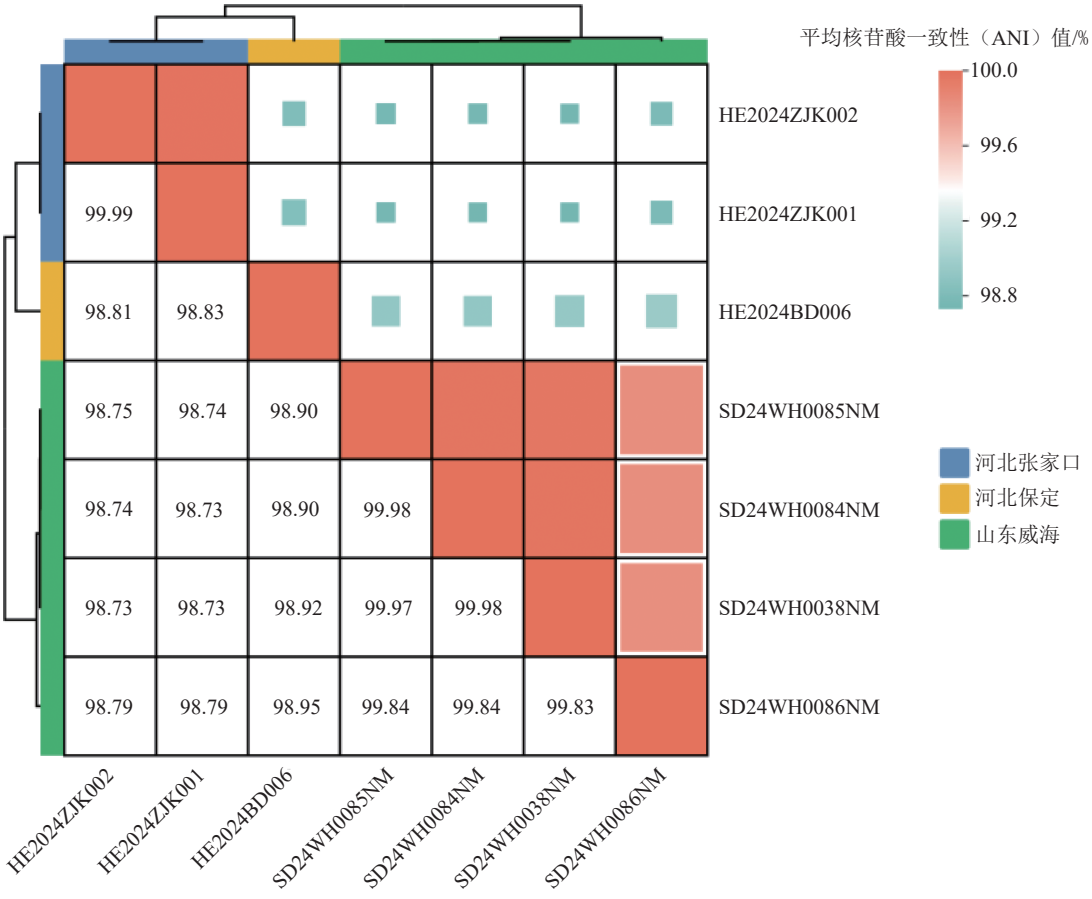
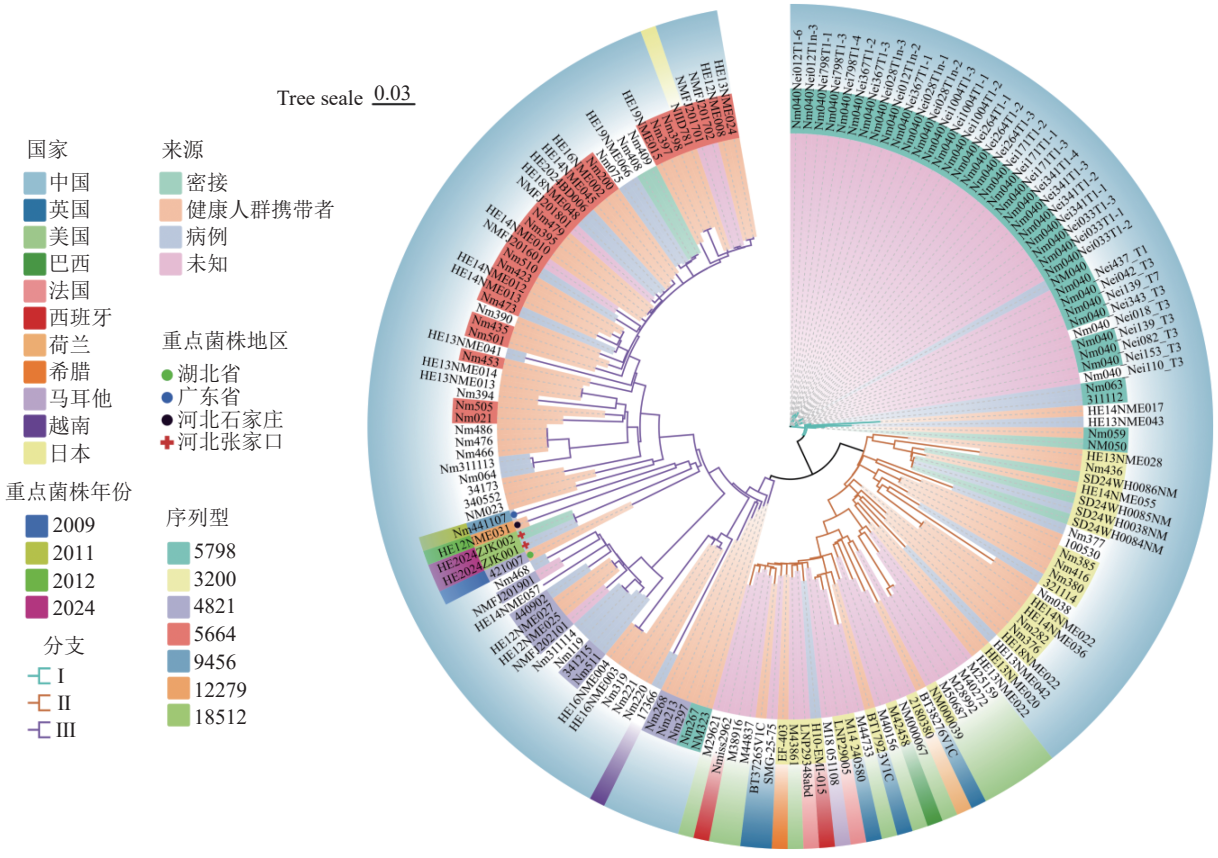


图 1 基于病例和密切接触者脑膜炎奈瑟菌分离株 ANI 分析结果热图

Fig. 1 Heat map of ANI analysis results of *Neisseria meningitidis* isolates from the case and close contacts

2.3.3 SNP 分析结果（图 2） HE2024ZJK001、HE2024ZJK002 与大多数国内菌株相聚成簇，关系密切。HE2024ZJK001 和 HE2024ZJK002 在同一分支，河北石家庄分离株（HE12NME031）、广东省分离株（Nm441107）与 HE2024ZJK001、HE2024ZJK002 亲缘关系最紧密。其次，湖北省分离株（421007）与 HE2024ZJK001、HE2024ZJK002 亲缘关系较为密切。HE2024ZJK001 和 HE2024ZJK002 相差 0 个 SNP，提示其为同一来源菌株。



注：由外向内顺序为国家（由外向内的渐变颜色）、重点菌株年份、序列型（菌株数大于 5 和重点菌株序列型）、重点菌株地区（被标记为特殊符号）、来源。

图 2 基于 SNP 的病例与密切接触者分离株遗传进化分析

Fig. 2 Phylogenetic relationship of isolates from the case and close contacts based on SNP

3 讨 论

流脑是我国重点监测的呼吸道传染病，随着 A 群和 C 群流脑疫苗常规接种，河北省 A 群和 C 群的流脑病例逐年下降。2011 年河北省首例 B 群流脑病例被发现[8]，紧接着 B 群流脑病例占比开始逐渐增加。目前，B 群 *Nm* 已经成为全球最流行的菌群，报告 B 群比例最高的地区为欧洲，其次是北美洲、亚洲和非洲地区，国际上主要流行的克隆群有 CC41/44、CC32、CC269、CC213 等[9]。不同于国际上流行的克隆群，中国 B 群主要流行的克隆群为 CC4821。本研究分析的张家口 2 株 *Nm* 菌株克隆群均为 CC4821，且纳入研究的河北省 B 群 *Nm* 菌株在 MLST 可分群部分中，CC4821 占比最高，与相关文献报道的中国 B 群最流行的克隆群为 CC4821 的结论一致[10]。

流行病学调查发现，本次张家口 B 群 *Nm* 病例患儿，所接触场所只有出生医院与月子中心，未接触过疑似病例，可以判定为本地感染病例。在密接人员月嫂咽拭子样本中检出 B 群 *Nm* 菌株，分子分型与病例 B 群 *Nm* 菌株完全一致，ANI 和 SNP 分析结果为同一来源菌株，推断可能是月嫂传染给了患儿；由于健康人可以正常携带 *Nm* 菌株，所以作为成年人的月嫂可表现为无任何症状，但对于刚出生的婴儿来说，其免疫系统尚未发育完全，所以感染后极易出现临床症状。

药物敏感性实验结果表明，张家口病例患儿分离株（HE2024ZJK001）对环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明、氨苄西林和青霉素表现为不敏感，但对第 3 代头孢菌素、美罗培南、阿奇霉素等抗菌药物敏感，可提示临床医生选择合适抗生素进行治疗。河北省早在 2011 年已经出现了对青霉素不敏感的 B 群 *Nm* 菌株[11]，2014 年中国首次报道从 B 群流脑病例分离出对青霉素耐药的菌株[12]。首选药物的敏感性降低，提示今后应加强对 B 群 *Nm* 菌株耐药情况的监测，从而指导临床合理用药。

本研究对于 HE2024ZJK001 与 HE2024ZJK002 菌株的病原学特征采用两种基因组亲缘关系分

析方式，首先是对 2024 年全年国内 B 群 CC4821 菌株进行 ANI 分析，其次是对自 PubMLST 数据库录入首株 CC4821 的 B 群 *Nm* 菌株（1976—2025 年）以来的国内外 B 群 CC4821 菌株共同进行 SNP 分析。ANI 分析从基因组水平，通过计算基因组的相似性评估物种间的亲缘关系，相同物种的基因组 ANI 大于 95%，不同物种的基因组 ANI 小于 95%，因此常以 95% 的 ANI 作为物种划分与物种聚类的标准，对于近源物种间有较高的区分度[13]。SNP 分析从基因的核苷酸水平对菌株进行分型鉴定，具有更高的分辨率，对于菌株的遗传进化和流行病学溯源调查等方面有重要作用[14]。经基因组分析发现，张家口 2 株分离株 ANI 值为 99.99%，说明 HE2024ZJK001 与 HE2024ZJK002 基因组几乎完全相同，差异可能来源于测序误差[13]，因而提示这 2 株 *Nm* 为同一来源株菌；同时 SNP 研究结果 HE2024ZJK001 与 HE2024ZJK002 之间相差 0 个 SNP，进一步证明二者为同一来源株菌。SNP 分析结果中 B 群 CC4821 克隆群分为 3 个分支（Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ），其中菌株来源大多为国内，在 3 个分支上均有分布，国外菌株则主要聚集于分支Ⅱ。位于分支Ⅰ的分离株均为国内菌株且大多来自上海市，主要流行的型别为 ST-5789；分支Ⅱ上国外菌株和国内菌株均有分布，流行的型别主要为 ST-3200；分支 III 除一支越南菌株外，其余均为国内菌株，主要流行的型别为 ST-5664 和 ST-4821。以上结果表明不同地区 B 群 *Nm* 菌株的型别分布呈现多元化，重点关注各地区菌株的流行特征，对于制定适合本地的流脑防控策略至关重要。

当前国际交流越发密切，为传染病病原传播提供了便利条件，由 B 群脑膜炎奈瑟菌引发的流脑疫情增多，尤其是小年龄儿童，研发符合我国流行特征的 B 群流脑疫苗意义重大。A、C、W、Y 群脑膜炎球菌疫苗成分是基于细菌表面的荚膜多糖或者将荚膜多糖和载体蛋白共价结合，已成功上市应用多年[1]。B 群 *Nm* 荚膜多糖与人神经细胞分子结构相似，作为疫苗成分，人体可能会导致自身免疫性疾病[15–16]。目前在国内 B 群疫苗尚未上市，国外已经有针对 B 群流脑上市的疫苗，该疫苗是基于多个蛋白抗原成分[17–19]。本次 SNP 分析可知 B 群 CC4821 克隆群在国内外均有流行，国内主要流行的型别为 ST-5798，同时 ST-5664、ST-3200 和 ST-4821 也有多数分布；国外主要流行的型别为 ST-3200，其次为 ST-3469 和 ST-6595，说明国内外 B 群 CC4821 克隆群流行特征不一致，相关研究也支持此结论[20]。国内外流行的 B 群 *Nm* 菌株存在基因型别和抗原表达的差异，导致国外的现有的 B 群流脑疫苗不能直接在国内应用。因此需要依据我国 B 群 *Nm* 流行株的抗原基因特点研发适合实际情况的 B 群流脑疫苗，从而有效防控我国 B 群流脑可能出现的新流行态势。

本研究是对 1 例月嫂传染给婴儿的散发型流脑病例进行流行病学调查和病原学特征分析。近年来，母婴密集场所的流脑病例时有发生，我国现有免疫程序的流脑疫苗无法覆盖 B 群 *Nm*，因此有必要加强重点场所健康人群 *Nm* 携带情况的调查，及时掌握本地流脑菌群的变迁和流行菌株的病原学特征，尽早采取针对性的措施预防和控制流脑的发生，也提示应加强月嫂市场的健康监管。

数据可用性声明 本分析中使用的所有输入数据的引用和元数据均可从公开数据库 PubMLST 下载，且本研究数据已上传至数据共享平台：PubMLST，获取连接：https://pubmlst.org/。

参考文献

[1] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识 (2023 年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24(2): 81-92.

[2] 徐颖华, 徐苗, 叶强. 流行性脑脊髓膜炎的流行趋势变化与其疫苗接种 [J]. 实用预防医学, 2022, 29(8): 1015-1019.

[3] Aye A M M, Bai X L, Borrow R, et al. Meningococcal disease surveil lance in the Asia-Pacific region (2020): the global meningococcal initiative[J]. Journal of Infection, 2020, 81(5): 698-711.

[4] Parikh S R, Campbell H, Bettinger J A, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination[J]. Journal of Infection, 2020, 81(4): 483-498.

[5] 李军宏, 吴丹, 温宁, 等. 2015—2019 年中国流行性脑脊髓膜炎血清群分布特征 [J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(3): 241-244.

[6] 曹玉雯, 贾肇一, 王乐雨, 等. 疫苗接种对河北省流行性脑脊髓膜炎发病率影响的中断时间序列分析 [J]. 中国热带医学, 2024, 24(6): 691-696.

[7] Sun C H, Zhang Y N, Zeng X S, et al. Mitogenome of *Knodus borki* (Cypriniformes: Characidae): genomic characterization and phylogenetic analysis[J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(3): 1741-1748.

[8] 贾肇一, 郭映辉, 何宝花, 等. 河北省首例 B 群脑膜炎奈瑟菌感染死亡病例报告 [J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(12): 964-965.

[9] Jolley K A, Bray J E, Maiden M C J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST. org website and their applications[J]. Wellcome Open Research, 2018, 3: 124.

[10] 朱兵清, 高婉迎, 徐丽, 等. 中国 B 群脑膜炎奈瑟菌分子流行病学特征分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2): 153-158.

[11] 贾肇一, 何宝花, 王颖童, 等. 河北省 B 群脑膜炎奈瑟菌药物敏感性及分子分型分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(1): 65-67.

[12] 徐丽, 韩馥伊, 吴丹, 等. 2005—2019 年中国 538 株脑膜炎奈瑟菌抗生素耐药性分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(2): 207-211.

[13] Jain C, Rodriguez-R L M, Phillippy A M, et al. High throughput ANI analysis of 90 K prokaryotic genomes reveals clear species boundaries[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 5114.

[14] Caugant D A, Brynildsrud O B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis[J]. Nature Reviews Microbiology, 2020, 18(2): 84-96.

[15] Finne J, Bitter-Suermann D, Goridis C, et al. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues[J]. The Journal of Immunology, 1987, 138(12): 4402-4407.

[16] 赵伟, 白霜, 康艳丽, 等. B 群流行性脑脊髓膜炎疫苗研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2022, 38(8): 1088-1092.

[17] de León S I R A C G, Barragán J M F. Acute disseminated encephalomyelitis secondary to serogroup B meningococcal vaccine[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2016, 370: 53-54.

[18] 岳萌萌, 徐娟, 徐丽, 等. B 群脑膜炎球菌外膜囊泡疫苗研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(9): 1333-1340.

[19] 吴瑞, 刘方蕾. B 群脑膜炎球菌 H 因子结合蛋白研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2024, 52(2): 100-105.

[20] Chen M L, Harrison O B, Bratcher H B, et al. Evolution of sequence type 4821 clonal complex hyperinvasive and quinolone-resistant meningococci[J]. Emerging Infectious Diseases, 2021, 27(4): 1110-1122.