

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.011

论著 · 临床

宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值

于婧 赵靖 付琳琳 崔彤彤 潘文森



基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20221094); 河北省中医药类科学研究课题计划项目(2023074)
作者单位: 050000 河北石家庄 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科(于婧、赵靖、潘文森); 050033 河北石家庄, 河北省胸科医院呼吸与危重症医学二科(付琳琳) 重症医学二科(崔彤彤)
通信作者: 潘文森, E-mail: 27400010@hebm.u.edu.cn

【摘要】 目的 评估宏基因组二代测序技术(mNGS)在重症肺炎病原学诊断中的应用价值,并与传统病原学检测及血清学检测进行对比分析。方法 选取2021年2月—2022年10月河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科重症监护病房收治的重症肺炎患者127例作为研究对象,所有患者均通过电子支气管镜采集支气管肺泡灌洗液(BALF)标本,分别进行mNGS检测、传统病原学检测(涂片、培养及抗酸染色)及血清学检测(九项呼吸道病原体IgM抗体检测及PCR核酸检测)。比较不同检测方法的病原体阳性率及一致性,评估mNGS检测在重症肺炎病原学诊断中的准确性与时效性。结果 mNGS检测总体阳性率为89.76%(114/127),显著高于传统病原学检测的63.78%(81/127)和血清学检测的51.18%(65/127),差异有统计学意义($\chi^2/P=24.04/<0.001, 45.43/<0.001$)。在细菌检测中,mNGS检测阳性率(71.65%)显著优于传统检测(55.12%)和血清学检测(10.24%),差异有统计学意义($\chi^2/P=7.48/0.006, 99.09/<0.001$);在真菌检测中,mNGS检测阳性率(62.99%)亦显著高于传统病原学检测(21.26%)和血清学检测(11.81%),差异均有统计学意义($\chi^2/P=45.36/<0.001, 71.05/<0.001$)。然而,在非典型病原体检测中,血清学检测优于mNGS检测(9.45% vs. 2.36% $\chi^2/P=5.74/0.017$)。mNGS检测与传统病原学检测及血清学检测的一致性均较差($\kappa=0.052, 0.085$)。在混合感染诊断中,mNGS检测阳性率(65.35%)显著高于传统病原学检测(11.81%)和血清学检测(17.32%),差异均有统计学意义($\chi^2/P=76.83/<0.001, 60.41/<0.001$)。结论 mNGS检测在重症肺炎病原学诊断中具有高阳性率和快速全面的检测优势,尤其在细菌、真菌检测及混合感染诊断中表现突出。

【关键词】 重症肺炎;宏基因组二代测序;病原学诊断;应用价值

【中图分类号】 R563.1; R446.5

【文献标识码】 A

Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in the etiologic diagnosis of severe pneumonia

Yu Jing^{*}, Zhao Jing, Fu Linlin, Cui Tongtong, Pan Wensen.^{*} Department of Pulmonary and Critical Care Medicine II, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Hebei Provincial Health Commission Medical Science Research Program (20221094); Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Program (2023074)

Corresponding author: Pan Wensen, E-mail: 27400010@hebm.u.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical utility of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for etiologic diagnosis in severe pneumonia and to compare its performance with conventional microbiological testing and serological assays. **Methods** We retrospectively included 127 patients with severe pneumonia admitted to the intensive care unit of the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine II, The Second Hospital of Hebei Medical University from February 2021 to October 2022; all underwent mNGS testing. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected via flexible bronchoscopy. Samples underwent mNGS, conventional microbiology (smear, culture, and acid-fast staining), and serological testing (IgM panel for nine respiratory pathogens and PCR-based nucleic acid detection). Pathogen positivity rates and inter-method agreement were compared to assess the accuracy and timeliness of mNGS testing. **Results** The overall positivity rate of mNGS testing was 89.76%, significantly higher than that of conventional microbiology (63.78%) and serology testing (51.18%) (all $P<0.05$). For bacterial detection, the mNGS positivity rate (71.65%) exceeded those of conventional microbiolo-

gy (55.12%, $P=0.006$) and serology testing (10.24%, $P<0.001$). For fungal detection, mNGS likewise outperformed conventional microbiology (62.99% vs. 21.26%) and serology testing (11.81%), with all pairwise differences achieving statistical significance (all $P<0.001$). In contrast, serology testing was superior to mNGS for detecting atypical pathogens (9.45% vs. 2.36%, $P=0.017$). Agreement between mNGS and either conventional microbiology or serology testing was poor (Kappa <0.4). For mixed infections, mNGS yielded a significantly higher positivity rate (65.35%) than conventional microbiology (11.81%) and serology testing (17.32%), with all pairwise differences achieving statistical significance (all $P<0.001$). **Conclusion** mNGS demonstrates a high positivity rate and offers broad, rapid detection advantages for etiologic diagnosis in severe pneumonia, with particularly strong performance for bacterial and fungal pathogens and for identifying mixed infections.

【Key words】 Severe pneumonia; Metagenomic next-generation sequencing; Etiologic diagnosis; Diagnostic value

重症肺炎是临床常见且危重的疾病,病死率可达 20%~50%^[1]。随着人口老龄化加剧和免疫功能低下人群增加,其发病率与复杂性不断上升,严重威胁人类健康。老年患者免疫力下降,常合并多种基础疾病,导致肺部感染难以有效控制^[2]。在免疫功能低下人群中,肺部感染病原体复杂多样,混合感染和耐药菌更为常见,进一步增加治疗难度与病死率^[3]。传统病原学方法(如细菌培养、血清学检测)虽应用广泛,但存在耗时长、阳性率低等局限^[4]。对于生长缓慢、难培养或罕见的病原体,往往难以及时准确诊断,延误治疗并影响预后^[5]。因此,亟需探索高效、准确的病原学诊断技术,以提升重症肺炎诊治水平并降低病死率。

近年来,高通量测序迅速发展,宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)应运而生,并在病原体检测领域展现出巨大潜力^[6]。mNGS 检测可直接对临床样本中全部核酸进行测序,无需预先培养^[7]。该技术可快速、全面检测细菌、真菌、病毒及寄生虫等微生物,显著提高诊断的敏感度与特异度。在重症肺炎中,mNGS 检测有助于发现传统病原学检测难以检出的病原体,为精准用药提供依据并改善预后^[8]。然而,mNGS 检测在重症肺炎中的实际临床价值及其对预后的影响仍需进一步验证。本研究拟比较 mNGS 检测与传统病原学检测在重症肺炎患者中的应用效果,评估其诊断准确性与时效性及对预后的影响,为 mNGS 检测在临床推广提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2021 年 2 月—2022 年 10 月于河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科重症监护病房接受 mNGS 检测的重症肺炎患者 127 例,其中男 84 例,女 43 例,年龄 24~84(64.76±15.59)岁;吸烟史 55 例,饮酒史 25 例。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会批准(20221094),所有患者或其法定代理人均知情同意并签署知情同意书,研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合社区获得性肺炎或医院获得性肺炎的临床诊断标准,且达到重症肺炎诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)已完成传统病原学检测、血清学检测及 mNGS 检测。排除标准:(1)临床资料不完整,无法进行数据分析者;(2)入院 24 h 内出院者;(3)存在电子支气管镜检查禁忌证者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: (1) 一般情况,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史等基本信息。(2) 肺部基础疾病,评估患者是否存在慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张等基础肺病史。(3) 实验室检查,包括 G 试验、GM 试验、结核感染 T 细胞检测等。

1.3.2 病原学检测: 所有患者均通过电子支气管镜采集支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)标本,采集过程严格遵循无菌操作规范以避免污染。(1) 传统病原学检测: BALF 标本同步进行常规涂片、培养及抗酸染色,以鉴定细菌、真菌及抗酸杆菌等病原体。(2) mNGS 检测: 将 BALF 标本送至华大基因临床实验室进行 mNGS 检测。采用高通量测序平台对样本中全部核酸进行测序,生成大量短读长序列,通过生物信息学分析将序列与已知微生物基因组数据库比对,鉴定样本中存在的病原体。

1.3.3 血清学检测: 对所有患者进行九项呼吸道病原体 IgM 抗体检测(嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道合胞病毒、腺病毒、Q 热立克次体、甲型流感病毒、乙型流感病毒及副流感病毒 I、II、III 型)和 PCR 核酸检测(甲型、乙型流感病毒),以辅助病原学诊断。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 统计软件进行数据分析。计量资料通过 Shapiro-Wilk 检验评估正态性,符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。

采用 Kappa 检验评估 mNGS 检测与传统病原学检测结果的一致性, Kappa 值 < 0.4 表示一致性较差, Kappa 值 > 0.7 表示一致性较好。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础临床资料 127 例重症肺炎患者中, 78 例 (61.42%) 合并 1 种或以上肺部基础疾病。肺间质纤维化最为常见 (26 例, 20.47%), 其次为慢性阻塞性肺疾病 (25 例, 19.69%)、支气管哮喘 (6 例, 4.72%)、肺癌 (6 例, 4.72%)、肺栓塞 (4 例, 3.15%)、肺脓肿 (4 例, 3.15%)、支气管扩张 (3 例, 2.36%)、其他疾病 (4 例, 3.15%)。根据免疫抑制状态评估标准, 合并免疫抑制 40 例 (31.50%), 其中包括结缔组织病 (10 例, 7.87%)、实体恶性肿瘤 (8 例, 6.30%)、长期类固醇/免疫抑制剂治疗 (8 例, 6.30%)、肾脏疾病 (5 例, 3.94%)、外科术后 (4 例, 3.15%)、血液系统疾病 (4 例, 3.15%) 及特发性肺间质纤维化 (1 例, 0.79%)。

2.2 病原体总体检出情况 本研究通过 3 种检测方式共检出 119 种病原体、623 株微生物, 其中, 细菌 72 种 (317 株, 50.88%), 优势菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌; 真菌 25 种 (132 株, 21.19%), 优势菌为白色念珠菌、烟曲霉、热带念珠菌; 病毒 18 种 (153 株, 24.56%), 优势病毒为人类疱疹病毒; 非典型病原体 3 种 (19 株, 3.05%); 结核分枝杆菌 1 种 (2 株, 0.32%)。

2.2.1 传统病原学检测: 共检出 24 种病原体 (136 株), 总检出率为 21.83%, 其中细菌 17 种 (105 株, 77.21%), 以鲍曼不动杆菌 (39 株)、肺炎克雷伯杆菌 (27 株) 及铜绿假单胞菌 (12 株) 为主; 真菌 7 种 (31 株, 22.79%), 以白色念珠菌 (10 株)、光滑念珠菌 (8 株) 及烟曲霉 (6 株) 为主, 见图 1。

2.2.2 mNGS 检测: 共检出 99 种病原体 (388 株), 总检出率为 62.28%, 包括细菌 60 种 (213 株, 54.90%)、真菌 23 种 (101 株, 26.03%)、病毒 13 种 (69 株, 17.78%)、非典型病原体 2 种 (3 株, 0.77%) 及结核分枝杆菌 1 种 (2 株, 0.52%)。检出量前五的病原体为鲍曼不动杆菌 (38 株)、白色念珠菌 (38 株)、屎肠球菌 (23 株)、肺炎克雷伯杆菌 (20 株) 及人类 γ 疱疹病毒 4 型 (14 株), 见图 2。

2.2.3 血清学检测结果: 共检出 9 种病原体 (99 株), 总检出率为 15.89%, 以病毒为主 (82 株, 82.83%), 其中乙型流感病毒 (29 株, 29.29%)、人巨细胞病毒 (22 株, 22.22%) 及人类疱疹病毒 4 型 (19 株, 19.19%) 检出率较高; 非典型病原体包括衣原体 (4 株, 4.04%)、

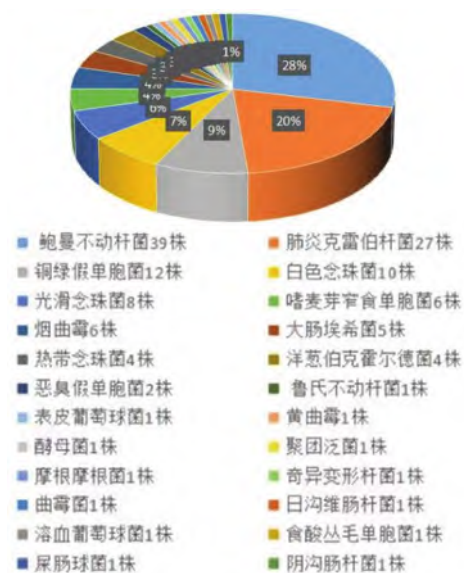


图 1 传统病原学检测检出病原体分布
Fig.1 Distribution of pathogens detected by traditional pathogen detection methods



图 2 mNGS 检测检出病原体分布
Fig.2 Distribution of pathogens detected by mNGS

支原体 (7 株, 7.07%) 及嗜军团菌 (5 株, 5.05%) ,另检出结核分枝杆菌 (1 株, 1.01%) ,见图 3。

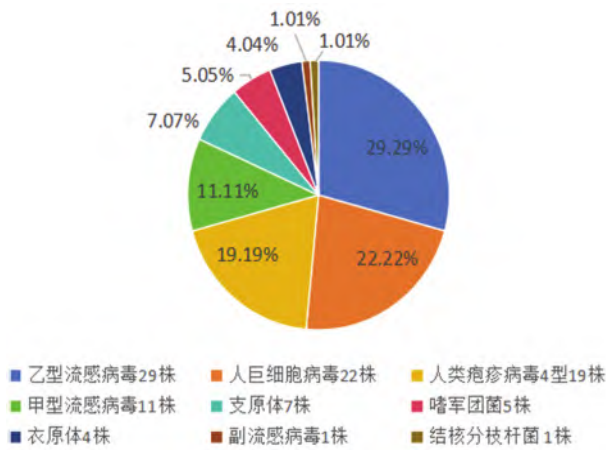


图 3 血清学检测检出病原体分布

Fig.3 Distribution of pathogen detection results by serological testing

2.3 不同检测方法病原体阳性率比较 细菌检出率方面, mNGS 检测阳性率显著高于传统病原学检测及血清学检测 ($P < 0.01$) ,但对鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌及铜绿假单胞菌等常见细菌的检出率与传统方法差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) 。病毒检出率方面,

mNGS 检测与血清学检测差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。真菌检出率方面, mNGS 检测显著优于传统病原学检测及血清学检测 ($P < 0.01$) ,尤其是念珠菌属及曲霉菌属的检出率。血清学检测在非典型病原体检出率方面优于 mNGS 检测 ($P < 0.05$) 。结核分枝杆菌检出率方面, mNGS 检测与血清学检测差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。在混合感染诊断中, mNGS 检测阳性率显著高于传统病原学检测及血清学检测 ($P < 0.01$) ,见表 1。进一步分析显示, 127 例患者均完成 G 实验及 GM 实验检测, 其中 24 例 (18.90%) 呈阳性。传统病原学检测仅在 7 例 (29.17%) 患者中检出真菌, 而 mNGS 检测在 16 例 (66.67%) 患者中检出真菌, 阳性率显著高于传统方法 ($\chi^2 / P = 6.672 / 0.009$) ,见表 2。

表 2 G 实验及 GM 实验阳性患者 mNGS 检测与传统病原学检测真菌阳性率比较

Tab.2 Comparison of the positive rate of fungal detection by mNGS and traditional pathogen detection in positive patients of G experiment and GM experiment

		传统病原学检测		合计
		阳性	阴性	
mNGS 检测	阳性	6	10	16
	阴性	1	7	8
	合计	7	17	24

表 1 mNGS、传统病原学及血清学检测对 127 例患者不同病原体检出阳性率比较

Tab.1 Comparison of positive rates of different pathogens detected by mNGS, traditional pathogenological tests and serological tests

病原体	mNGS [例(%)]	传统病原学检测 [例(%)]	血清学检测 [例(%)]	χ^2 值 (A vs B)	P 值 (A vs B)	χ^2 值 (A vs C)	P 值 (A vs C)
细菌	91(71.65)	70(55.12)	13(10.24)	7.48	0.006	99.09	<0.001
鲍曼不动杆菌	38(29.92)	39(30.71)	0	0.02	0.891	-	-
肺炎克雷伯杆菌	20(15.75)	21(16.54)	0	0.03	0.865	-	-
铜绿假单胞菌	9(7.09)	10(7.87)	0	0.06	0.811	-	-
其他	24(18.90)	0	13(10.24)	-	-	3.83	0.050
病毒	54(42.52)	0	58(45.67)	-	-	0.26	0.613
人类 γ 疱疹病毒 4 型	14(11.02)	0	19(14.96)	-	-	0.87	0.351
人类 β 疱疹病毒 5 型	12(9.45)	0	22(17.32)	-	-	3.40	0.065
人类 α 疱疹病毒 1 型	13(10.24)	0	0	-	-	-	-
其他	15(11.81)	0	17(13.39)	-	-	0.14	0.705
真菌	80(62.99)	27(21.26)	15(11.81)	45.36	<0.001	71.05	<0.001
耶氏肺孢子菌	9(7.09)	0	0	-	-	-	-
念珠菌属	46(36.22)	20(15.75)	0	13.84	<0.001	-	-
曲霉菌属	25(19.69)	7(5.51)	13(10.24)	11.58	<0.001	4.46	0.035
其他	0	0	2	-	-	-	-
非典型病原体	3(2.36)	0	12(9.45)	-	-	5.74	0.017
结核分枝杆菌	2(1.57)	0	1(0.79)	-	-	0	1.000
混合感染	83(65.35)	15(11.81)	22(17.32)	76.83	<0.001	60.41	<0.001

注: A.mNGS 检测; B.传统病原学检测; C.血清学检测。

2.4 不同病原学检测方法阳性率比较及一致性检验

在 127 例重症肺炎患者中 ,mNGS 检测阳性 114 例 (89.76%) ,传统病原学检测阳性 81 例 (63.78%) ,血清学检测阳性 65 例 (51.18%) ,mNGS 检测与上述 2 种检测方法阳性率比较差异均具有统计学意义 ($\chi^2/P=24.04/<0.001,45.43/<0.001$) 。然而 ,mNGS 检测与传统病原学检测及血清学检测的一致性均较差 ,Kappa 值分别仅为 0.052 和 0.085 。一致性分析显示 ,mNGS 检测与传统病原学检测结果完全一致者仅占 28 例 (22.05%) ,部分一致者占 25 例 (19.69%) ,完全不一致者高达 68 例 (53.54%) ,而 mNGS 检测与传统病原学检测结果均阴性者为 6 例 (4.72%) 。在完全不一致的病例中 ,传统病原学检测阴性而 mNGS 检测阳性者占 40 例 (58.82%) ,mNGS 检测阴性而传统病原学检测阳性者占 7 例 (10.30%) ,两者均阳性但检出病原体不匹配者占 21 例 (30.88%) ,见图 4。

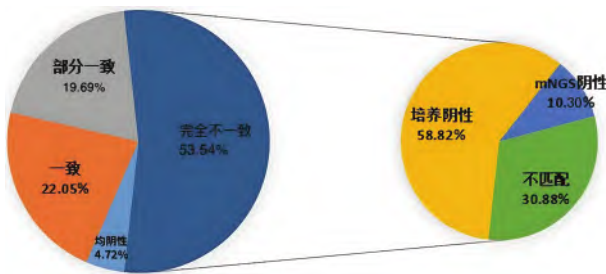


图 4 mNGS 检测与传统病原学检测的一致性分析

Fig.4 Consistency analysis of mNGS and traditional pathogen detection

3 讨论

近年来 ,mNGS 检测在重症肺炎的病原学诊断中展现出巨大潜力。本研究旨在评估 mNGS 检测在重症肺炎诊断中的应用价值 ,并与传统病原学及血清学检测进行对比。结果显示 ,mNGS 检测在细菌和真菌的检出率方面显著高于传统方法 ,尤其在混合感染的诊断中优势明显。然而 ,在非典型病原体 and 结核分枝杆菌的检测中 ,mNGS 检测优势不显著 ,部分情况下甚至低于血清学检测。

本研究中 ,78 例 (61.42%) 患者合并 1 种或多种肺部基础疾病 ,提示此类疾病可能参与重症肺炎的发生 ,并增加患者进展为重症肺炎的风险。在合并的基础疾病中 ,以肺间质纤维化最为常见 ,其可能因肺结构破坏与纤维化导致感染易感性上升并加剧炎症反应 ,从而增加重症肺炎的发生风险及病情严重程度^[9]。研究发现 ,传统病原学检测以细菌为主要检出类型 ,占总检

出株数的 77.21% ,以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌为主。该结果与 Li 等^[10]关于导管相关尿路感染病原体分布的报告一致 (大肠杆菌占 33.34% ,肺炎克雷伯杆菌和粪肠球菌各 19.05% ,鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌各 9.52%) ,提示上述细菌在多种临床感染中具有较高的普遍性。在血清学检测中 ,病毒检出占 82.83% ,提示其在急性病毒感染诊断中的应用价值较高 ,尤其在患者已产生特异性抗体时^[11]。

本研究中 ,mNGS 检测总体阳性率为 89.76% ,显著高于传统病原学检测的 63.78% 和血清学检测的 51.18% ,进一步验证其快速、全面检测病原体的优势。该结果与 Chen 等^[12]对 188 例肺部感染患者 mNGS 检测及传统病原学检测结果一致 (86.17% vs. 67.55%) 。Chen 等^[13]的 Meta 分析亦显示 ,无论血液、BALF 或其他样本 ,mNGS 检测阳性率均显著高于传统病原学检测 (BALF: 89.86% vs. 20.78% , $P<0.001$) 。本研究中 ,mNGS 检测细菌阳性率为 71.65% ,显著高于传统病原学检测 (55.12%) 和血清学检测 (10.24%) ,这一优势与 mNGS 检测可无偏倚检测样本中全部核酸序列的特性密切相关^[14]。相较之下 ,传统病原学依赖培养与鉴定 ,易受样本采集、培养条件及前期抗生素使用影响 ,产生假阴性^[15]。血清学仅反映免疫应答 ,受交叉反应与窗口期限限制^[16]。需要指出的是 ,对于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌等常见细菌 ,mNGS 检测与传统病原学检测的差异无统计学意义 ,可能与传统培养对这些菌株的较高检出率有关。

在病毒检测方面 ,本研究中 mNGS 检测与血清学检测的阳性率无显著差异。该结果提示 ,血清学检测在部分病毒感染中仍具诊断价值 ,同时亦表明 mNGS 检测在病毒检测上有改进空间 ,如优化病毒核酸提取或提高测序深度^[17]。mNGS 检测在真菌检测中的表现更为突出。本研究显示 ,mNGS 检测真菌阳性率为 62.99% ,显著高于传统病原学检测 (21.26%) 与血清学检测 (11.81%) 。针对念珠菌属与曲霉菌属 ,mNGS 检测阳性率分别为 36.22% 和 19.69% ,均显著高于传统病原学检测。该结果与 Liu 等^[18]的研究一致 ,即 mNGS 检测联合定量 PCR 可提高非侵袭性真菌性鼻窦炎的诊断效率。此外 ,在 G 实验及 GM 实验阳性的 24 例患者中 ,mNGS 检测真菌阳性率为 66.67% ,显著高于传统病原学检测的 29.17% ($P<0.01$) 。Wang 等^[19]亦强调了 mNGS 检测在血液病患者毛霉菌病诊断中的应用价值。上述证据共同表明 ,mNGS 检测在侵袭性真菌感染诊断中具有重要意义 ,尤其在传统方

法难以确诊时。

在非典型病原体的检测中,血清学检测优于 mNGS 检测(9.45% vs.2.36% $P=0.017$)。可能因为血清学检测可捕捉机体对非典型病原体的免疫反应,而 mNGS 检测受病原体载量低或采样部位限制。对于结核分枝杆菌,本研究中 mNGS 检测阳性率为 1.57%,血清学检测阳性率为 0.79%,差异无统计学意义。然而,Wang 等^[20]强调 BALF 样本中 mNGS 检测对结核分枝杆菌筛查的应用价值。因此,mNGS 检测在结核分枝杆菌诊断中的作用仍需进一步研究,建议结合临床表现与影像学结果进行综合判断。在混合感染方面,mNGS 检测显示出显著优势:阳性率为 65.35%,显著高于传统病原学检测(11.81%)与血清学检测(17.32%)。该结果与 Wang 等^[21]的研究相符,提示 mNGS 检测可更全面识别多种病原体共存,为制定更精准的治疗方案提供依据。尽管 mNGS 检测在阳性率方面表现优异,但与传统病原学检测及血清学检测的一致性较差。本研究中,mNGS 检测与传统病原学检测一致性仅 22.05%,部分一致达 19.69%,完全不一致高达 53.54%。这一发现与 Zhou 等^[22]的研究相似,其亦报道 mNGS 检测与传统病原学检测在病原体检测上的低一致性。可能原因是 mNGS 检测敏感度高,可检出低丰度病原体,包括定植菌与环境污染菌,从而增加假阳性风险^[23]。

4 结 论

综上所述,作为新兴病原体检测手段,mNGS 检测在重症肺炎的病原学诊断中具有广阔应用前景,可快速、全面识别病原体,尤其在真菌及混合感染的诊断中优势突出。然而,其对非典型病原体与结核分枝杆菌的检出敏感度有限,且成本较高、周转时间较长,制约了临床推广。本研究仍存在一定局限性:其一,样本量有限、单中心且地域单一,可能影响普适性;其二,与传统病原学检测一致性较低,除高敏感度外,亦可能受样本污染、背景核酸干扰及解读标准不统一影响^[24];其三,未动态追踪治疗反应与检测结果的关联,难以评估其对临床结局的直接影响^[25]。未来应开展多中心、大样本队列研究以验证结果稳定性;优化 mNGS 检测生物信息学流程(如阈值设定)以提升准确性;并探索 mNGS 检测与宿主免疫指标、耐药基因检测的联合应用,进一步明确其在精准抗感染治疗中的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

于婧:设计研究方案,论文撰写;赵婧:数据获取,参与撰

写;付琳琳:协助课题设计,统计分析,参与撰写;崔彤彤:进行文献调研与整理,参与统计分析;潘文森:课题设计指导,论文终审

参考文献

- [1] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
- [2] Putot A, Garin N, Rello J, et al. Comprehensive management of pneumonia in older patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2025, 135: 14-24. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.02.025.
- [3] Greenan-Barrett J, Aston S, Deakin CT, et al. The impact of immunocompromise on outcomes of COVID-19 in children and young people—a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159269. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159269.
- [4] Lai LM, Dai QB, Cao ML, et al. Clinical utility of metagenomic next-generation sequencing in pathogen detection for lower respiratory tract infections [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 19039. DOI: 10.1038/s41598-025-03564-w.
- [5] Yang H, Xu N, Yan M, et al. Comparison of metagenomic next-generation sequencing and conventional culture for the diagnostic performance in febrile patients with suspected infections [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 350. DOI: 10.1186/s12879-024-09236-w.
- [6] Tan JK, Servellita V, Stryke D, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic next-generation sequencing assay for respiratory virus detection and discovery [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9016. DOI: 10.1038/s41467-024-51470-y.
- [7] Elbehiry A, Abalkhail A. Metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases: clinical applications, translational challenges, and future directions [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(16): 1991. DOI: 10.3390/diagnostics15161991.
- [8] Xing ZC, Guo HZ, Zhen P, et al. Clinical application of metagenomic next-generation sequencing in etiologic diagnosis of severe pneumonia in adults [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1561468. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1561468.
- [9] Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, et al. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease [J]. *Lung*, 2020, 198(4): 597-608. DOI: 10.1007/s00408-020-00370-1.
- [10] Li Y, Liu Y, Huang Y, et al. Development and validation of a user-friendly risk nomogram for the prediction of catheter-associated urinary tract infection in neuro-intensive care patients [J]. *Intens Crit Care Nur*, 2023, 74: 103329. DOI: 10.1016/j.iccn.2022.103329.
- [11] Huh K, Ji W, Kang M, et al. Association of prescribed medications with the risk of COVID-19 infection and severity among adults in South Korea [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 7-14. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.041.
- [12] Chen S, Ouyang T, Wang K, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in pathogen detection of lung infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1513603. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1513603.

- [13] Chen Y, Wang J, Niu T. Clinical and diagnostic values of metagenomic next-generation sequencing for infection in hematology patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 167. DOI: 10.1186/s12879-024-09073-x.
- [14] Jin X, Li J, Shao M, et al. Improving suspected pulmonary infection diagnosis by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing: A multicenter retrospective study [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0247321. DOI: 10.1128/spectrum.02473-21.
- [15] Lin T, Tu X, Zhao J, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing compared with conventional culture for patients with community-acquired pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1136588. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1136588.
- [16] Tobar Vega P, Erramilli S, Lee E. *Talaromyces marneffeii* laboratory cross reactivity with *histoplasma* and *blastomyces* urinary antigen [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 86: 15-17. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.018.
- [17] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1451440. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [18] Liu X, Zhou S, Yan R, et al. Evaluation of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) combined with quantitative PCR: cutting-edge methods for rapid diagnosis of non-invasive fungal rhinosinusitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2025, 44(1): 17-26. DOI: 10.1007/s10096-024-04962-0.
- [19] Wang J, Liu L, Li J, et al. Clinical characteristics, prognosis factors and metagenomic next-generation sequencing diagnosis of mucormycosis in patients with hematologic diseases [J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(4): 71. DOI: 10.1007/s11046-024-00875-w.
- [20] Wang Y, Zhou Y, Cao X, et al. Application value of BALF mNGS for screening patients with mycobacterium tuberculosis infection in general hospitals [J]. *Research Square*, 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1396192/v1.
- [21] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12890-019-1022-4.
- [22] Zhou Y, Shi W, Wen Y, et al. Comparison of pathogen detection consistency between metagenomic next-generation sequencing and blood culture in patients with suspected bloodstream infection [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9460. DOI: 10.1038/s41598-023-36681-5.
- [23] Zhang Z, Tian L. Validation of mNGS results using extensive lab and clinical data [J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 173. DOI: 10.1186/s12866-025-03908-6.
- [24] Lai LM, Chen QG, Liu Y, et al. The value of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of fever of unknown origin [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1963. DOI: 10.1038/s41598-025-86295-2.
- [25] Xiang C, Wu X, Li T, et al. Effect of metagenomic next-generation sequencing on clinical outcomes in adults with severe pneumonia post-cardiac surgery: A single-center retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28907. DOI: 10.1038/s41598-024-79843-9.

(收稿日期: 2025-04-07)

(上接 309 页)

- [24] Bian L, Zhou Y, Zhang D, et al. Negative correlation between serum pyruvate kinase M2 and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 225: 107586. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107586.
- [25] Barter MJ, Turner DA, Rice SJ, et al. SERPINA3 is a marker of cartilage differentiation and is essential for the expression of extracellular matrix genes during early chondrogenesis [J]. *Matrix Biol*, 2024, 133: 33-42. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.07.004.
- [26] Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, et al. Exploring SERPINA3 as a neuroinflammatory modulator in Alzheimer's disease with sex and regional brain variations [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(1): 83. DOI: 10.1007/s11011-024-01523-4.
- [27] Murphy CE, Kondo Y, Walker AK, et al. Regional, cellular and species difference of two key neuroinflammatory genes implicated in schizophrenia [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 826-839. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.055.
- [28] Liu Y, Han C, Guo L, et al. Deer antler uridine regulates glycolysis in microglia via HSP90/HIF-1 α to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(5): e70416. DOI: 10.1111/cns.70416.
- [29] Liu Y, Zang B, Shao J, et al. Predictor of cognitive impairment: Metabolic syndrome or circadian syndrome [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 408. DOI: 10.1186/s12877-023-03996-x.
- [30] 王雁, 仇靖, 徐智佳, 等. 达格列净对 2 型糖尿病合并腔隙性脑梗死患者认知功能影响 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8): 852-854. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.08.23.
- [31] 李鑫, 徐斌, 元小冬, 等. 多发腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(1): 22-26. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.001.
- [32] Zhang X, Lei Y, Zhou H, et al. The role of PKM2 in multiple signaling pathways related to neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5002-5026. DOI: 10.1007/s12035-023-03901-y.
- [33] An Y, Cao Z, Du Y, et al. SERPINA3: A novel therapeutic target for diabetes-related cognitive impairment identified through integrated machine learning and molecular docking analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1947. DOI: 10.3390/ijms26051947.

(收稿日期: 2025-10-04)