

# 基于宏基因组学的二代测序技术在神经外科患者 获得性感染疾病中的应用研究

刘紫薇 李欣梦 刘卫钰 廖智毅 赵春梅 黄贤键

518000 广东省深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)神经外科

通信作者:黄贤键, Email: xjhuang@email.szu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.09.011

**【摘要】** 神经外科患者由于留置导管、长期卧床、抵抗力低下等多种因素容易发生获得性感染疾病,预后变差。传统的病原体检测方式检测出病原体的时效较长且阳性率较低,容易延误治疗。基于宏基因组学的二代测序技术(mNGS)作为一种检测病原体的方法,具有检测速度快、敏感度高的特点,能有效检出病原体,为临床医生提供抗生素使用的依据。现对神经外科患者应用mNGS诊治获得性感染疾病的作用效果进行分析,以期对未来治疗神经外科患者获得性感染疾病提供参考。

**【关键词】** 颅内感染; 肺部感染; 血流感染; 尿路感染; 二代测序技术; 神经外科; 微生物培养; 综述

**基金项目:** 广东省自然科学基金项目(2023A1515010320)

## Value of metagenomic next-generation sequencing in neurosurgical patients with acquired infectious diseases

Liu Ziwei, Li Xinmeng, Liu Weiyu, Liao Zhiyi, Zhao Chunmei, Huang Xianjian

Department of Neurosurgery, Shenzhen Second People's Hospital of Guangdong Province (First Affiliated Hospital of Shenzhen University), Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Huang Xianjian, Email: xjhuang@email.szu.edu.cn

**【Abstract】** Neurosurgical patients are prone to acquired infectious diseases due to a variety of factors such as indwelling catheters, long-term bedridden, and low resistance, leading to a poor prognosis. Traditional pathogen detection methods take a long time to detect pathogens and have a low positive rate, making it easy to delay treatment. As a method of detecting pathogens, metagenomic next-generation sequencing (mNGS) is characterized by fast detection speed and high sensitivity, which can effectively detect pathogens and provide clinicians with a basis for antibiotic use. This paper analyzes the effectiveness of mNGS in the diagnosis and treatment of acquired infectious diseases in neurosurgical patients, with a view to providing a reference for the future treatment of acquired infectious diseases in neurosurgical patients.

**【Key words】** Intracranial infection; Pulmonary infection; Bloodstream infection; Urinary tract infections; Next-generation sequencing; Neurosurgery department; Microbial culture; Review

**Fund program:** Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2023A1515010320)

获得性感染疾病是神经外科患者常见且严重的并发症,特别是在手术、创伤或神经系统疾病治疗过程中,患者的免疫系统常受到抑制,容易诱发感染<sup>[1]</sup>。传统的病原检测方法往往难以及时、全面地检出病原体,因此感染的早期诊断和精准治疗成为临床面临的巨大挑战。

近年来,随着高通量测序技术的迅速发展,宏基因组学作为一种新兴的研究手段,极大地推动了微生物学领域的进步。基于宏基因组学的二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)

能够通过对临床样本中的微生物DNA及RNA进行全面分析,快速、准确地检测和鉴定病原微生物<sup>[2]</sup>,因此在获得性感染疾病的诊断中具有显著优势。本文对神经外科患者应用mNGS诊治获得性感染疾病的作用效果进行分析,以期为临床提供参考。

### 一、神经外科患者的特点

神经外科患者院内获得性感染疾病是指神经外科患者在医院治疗期间因医疗过程或操作影响而发生的感染性疾病,是神经外科患者临床诊治过程中的巨大挑战,其严重影响患者的疾病转归和预后,

甚至导致死亡。获得性感染疾病的危险因素包括开颅手术时间和难度,使用侵入性装置,如中心静脉导管、尿管和机械通气<sup>[3]</sup>。研究指出,获得性感染疾病在神经外科患者中的发病率为2%~14%<sup>[4]</sup>。其常见临床形式包括颅内感染、肺部感染、血流感染和尿路感染<sup>[5]</sup>。

## 二、mNGS在检测感染性疾病中的技术优势

mNGS能够直接检测DNA和RNA病毒、寄生虫、真菌和细菌等多种病原体,近年来已在临床中开始使用<sup>[6-7]</sup>。理论上,mNGS能够一次性获取样本中所有已知基因组序列的病原体信息,为临床提供更为全面的诊断依据<sup>[8-9]</sup>。虽然mNGS在理论方面具有显著优势,但在实际应用中尚未得到广泛普及<sup>[10-11]</sup>。研究指出mNGS在重症感染快速诊断中具有价值,特别是在危重症和免疫功能低下患者的微生物感染诊断中,其展现出重要的临床价值<sup>[12]</sup>。与常规的微生物学检测比较,mNGS具有更高的敏感度和更广泛的检测范围,能够弥补传统检测方法的不足<sup>[13]</sup>。在神经外科患者获得性感染中,由于病原体种类繁多且复杂,常规的微生物学检测往往难以覆盖所有可能的病原体,而mNGS的快速、准确检测能力为临床提供了更为可靠的诊断手段<sup>[14]</sup>。

由于不同病原体对抗生素的敏感度不同,因此明确感染的病原体对于指导临床用药至关重要。mNGS的应用不仅能够提高诊断的准确率,还能为临床提供更加精准的用药指导,有助于优化治疗方案,提高患者的治疗效果和改善预后。

## 三、mNGS在颅内感染诊断中的应用

颅内感染的病原体种类繁多且复杂,常规的微生物学检测往往难以覆盖所有可能的病原体,且检测效能较低。mNGS在诊断颅内感染方面,特别是慢性感染,展现出了显著的优势。相较于常规微生物检测,其不仅能成功诊断出罕见、新发和非典型感染性病因的脑炎,而且拥有更高的测序通量、更低的测序成本和更高的敏感度<sup>[15-16]</sup>。

近年来,mNGS在诊断颅内感染方面的应用取得了显著的进展。2014年首次报道应用mNGS检测发现脑脊液中的神经钩端螺旋体,能够协助临床明确诊断,这标志着mNGS检测应用于脑脊液病原菌检测的时代已经开启<sup>[17]</sup>。颅脑损伤术后患者中枢神经系统感染率较高,导致感染的主要病原菌包括凝固酶阴性葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌<sup>[18]</sup>。这些耐药菌感染的判断与治疗一直以来是临床诊治的难题。鲍曼不动杆菌

慢性感染所致耐药性较强,mNGS不仅可以识别该病原体,还可以预测其对抗生素的耐药性和敏感性<sup>[19]</sup>。mNGS这些作用有助于医生选择合适的抗生素,同时还可以减少耐药性病原体的产生,从而改善患者预后。此外,mNGS还可以应用于其他病原体的检测,如金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等,为临床合理使用抗菌药物提供了重要的支持<sup>[18]</sup>。

研究指出,脑脊液mNGS的敏感度可能高于脑脊液水痘-带状疱疹病毒PCR和抗体检测<sup>[20]</sup>,这意味着mNGS可以更准确地检测出该病毒,为临床诊断和治疗提供更加可靠的依据。此外,mNGS还具有识别意外病原体的优势,有助于发现其他潜在的病原体。研究指出,mNGS在临床标本中诊断结核病具有较高的敏感度和特异度,分别为0.69和1.00<sup>[21]</sup>。因此,mNGS可以为结核性脑膜炎早期诊断提供一种新的、有效的检测手段<sup>[22]</sup>。

相较于脑脊液传统微生物检测,mNGS在确定致病病原体方面具有92%的敏感度和96%的特异度,说明mNGS检测脑脊液病原菌中的效能较高<sup>[23]</sup>。总之,mNGS在颅内感染的诊断中显示出了巨大的临床应用价值。随着科学技术的不断发展和完善,相信mNGS未来会为颅内感染的诊断和治疗带来更多的突破和进展。

## 四、mNGS在肺部感染中的应用

神经外科患者的肺部感染发生率较高,与神经功能受损、意识障碍、自理能力有限、长期卧床不起、痰液引流困难和呼吸道侵入性操作相关<sup>[24]</sup>。肺部感染是最常见和最重要的感染性疾病之一,其发病率和病死率很高,如果不能及时准确地诊治,会导致患者感染加重和病死率增加。肺部感染患者的病原体检测一直是临床中的难题,而与颅内感染的检测相同,肺部感染传统检测手段在病原体识别和鉴定中具有敏感度不足以及耗时较长的局限性,临床中迫切需求一种更为高效、敏感的检测技术。mNGS在检测罕见或非典型病原体方面具有显著优势,近年来被广泛应用于检测不同类型的传染性病原体<sup>[25]</sup>。

在全面分析肺部感染的病原学结果后,支气管肺泡灌洗液mNGS优于肺活检mNGS<sup>[26]</sup>。研究结果显示,mNGS和传统微生物培养检测支气管肺泡灌洗液的阳性率分别为47.97%和23.17%,mNGS的阳性率远高于传统细菌培养<sup>[27]</sup>。检出的病原体中,革兰阳性菌中最常见的病原体是金黄色葡萄球菌,革兰阴性菌中最常见的病原体是鲍曼不动杆菌<sup>[28]</sup>。

对于罕见或难培养的病原体,如鹦鹉热衣原体、耶氏肺孢子菌肺炎、阴道加德纳菌等,传统培养耗时长,而mNGS可将检测时间缩短至2~3 d,敏感度与传统方法相当<sup>[29-31]</sup>。针对接受造血干细胞移植或免疫缺陷患者,mNGS的阳性检出率极高,显著优于传统方法<sup>[32]</sup>。肺部真菌感染的检测中,显微镜观察和培养是用于鉴别真菌的常规微生物学方法,但这2种方法敏感度低,并且检测非常耗时<sup>[33]</sup>。真菌感染患者的早期病死率较其他病原菌更高,因此mNGS可作为常规微生物学检测的有益补充,用于诊断筛查真菌感染<sup>[34]</sup>。

综上,mNGS在疑似肺部感染的诊断中展现出了显著的优势,极大地提高了诊断的准确性,并证明了肺部感染的病原体分布,有望成为临床实践中一种很有前途的微生物检测和诊断方法。

#### 五、mNGS在血流感染中的应用

神经外科患者因治疗需要置入不同部位的深静脉导管,如锁骨下静脉导管、股静脉导管和上臂静脉导管等。长时间留置这些导管容易引起导管相关性血流感染,尤其是神经外科患者出现抵抗力下降的机会较大,导致血流性感染机会增加。

mNGS不易受环境干扰,能够快速、准确地检测出病原体,尤其适合血液等无菌性体液的检测。传统血培养易受抗生素使用影响导致假阴性,而mNGS在抗生素治疗后仍能有效检测病原体。研究发现,血培养阳性率在抗菌药物暴露后显著降低,但mNGS检测结果受影响较小。细菌被完全杀死后,仍然可以在血液循环中检测到其DNA<sup>[35]</sup>;同时mNGS阳性率高于传统血培养,尤其是病毒和真菌<sup>[36-37]</sup>。值得注意的是,部分真菌,如黄曲霉、烟曲霉和米曲霉仅能通过mNGS检测到<sup>[38]</sup>。对于免疫抑制患者(如接受器官移植、化疗等的患者),其血流感染的临床表现往往不典型,且容易引发多重病原感染。一项研究显示,mNGS在442例疑似血流感染的急性白血病患者中检出225例感染,与血培养相比,mNGS的阳性和阴性一致性分别为81.91%(77/94)和60.92%(212/348)<sup>[39]</sup>。对于中性粒细胞缺乏患者,mNGS的阳性率可达43%,而传统方法仅为14%<sup>[40]</sup>。mNGS能够在这些患者中提供更加精确的诊断。与血培养相比,mNGS检测更适合症状较轻、既往使用抗生素和感染早期的患者,能及时有效指导抗生素治疗及方案调整,以改善预后<sup>[41]</sup>。

mNGS在血流感染中的应用显著提高了复杂病例的诊断效率,尤其在免疫抑制患者、抗生素治疗

失败或混合感染患者中具有不可替代的价值<sup>[35]</sup>。神经外科患者常处于感染的高风险状态,不同类型的感染亦可能同时发生,因此快速准确检测病原体显得尤为重要。mNGS技术正逐步成为神经外科包括血流在内各种感染诊断的重要辅助工具。

#### 六、mNGS在尿路感染中的应用

神经外科患者留置尿管较多,且持续时间长,尤其重症昏迷患者更容易发生尿路感染,主要表现为反复发作、迁延不愈<sup>[42]</sup>。尿路感染的诊断对神经外科患者仍是一个挑战,在临床诊疗中经常可能由于过度使用抗生素而导致二重感染。尿培养是尿路感染诊断的金标准,但一些尿路病原体可能产生假阴性结果。mNGS较传统尿培养更具优势,尤其在难以诊断的尿路感染的情况下,其有助于检测出病原体,可作为尿培养的有效补充<sup>[43]</sup>。mNGS可以明确识别尿液样本中微生物的种类,与常规培养比较,抗菌药物对mNGS的影响较小,并且可以根据检验结果调整治疗策略<sup>[44]</sup>。研究指出,尿路感染的主要致病菌为革兰阴性杆菌,其中以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌最为常见<sup>[45]</sup>。有报道了1例33岁男性患者,其mNGS检测显示尿液样本中存在潜在病原体粪肠球菌,经过对应抗生素治疗后好转出院<sup>[46]</sup>。真菌性尿路感染,尤其是由白色念珠菌等引起的感染,常见于长期使用导尿管、免疫抑制、糖尿病患者等群体。mNGS能够有效识别尿液中的真菌DNA,及时发现真菌性尿路感染,尤其是在免疫功能受损的患者中,能够提供准确的诊断信息<sup>[47]</sup>。明确微生物群有助于医生对经验性治疗的整体控制,以确保覆盖所有可能的细菌病原体和耐药性菌<sup>[48]</sup>。

研究指出,尿液病原体的mNGS检测敏感度显著高于尿培养(100.0% vs. 40.0%),阳性预测值、阴性预测值和特异度分别为86.2%、100.0%和50.0%。基于mNGS的靶向抗生素治疗可显著改善患者的尿液分析和泌尿系统症状<sup>[49]</sup>。因此,不少学者认为mNGS是解决临床尿路感染问题的最后手段<sup>[50]</sup>。

#### 七、mNGS的局限性

mNGS技术在病原体检测领域具有巨大的潜力与优势,如高敏感度、广覆盖范围和快速诊断能力,但是mNGS在短期内并不会完全取代传统的检测方法,而是作为这些方法的重要补充,因为mNGS应用于临床还需要规范的管理以及相应的技术标准,其应用还存在一定的局限性和不足<sup>[51]</sup>。(1)mNGS测序产生的数据量庞大,所包含的信息复杂,导致后续

的数据处理和分析变得非常复杂。(2)mNGS测序错误可能涉及替换、插入和删除等,即使使用基于多序列比对的纠错方法纠正这些错误,但仍然有不充分纠错的可能性,从而导致对患者样本中存在病原体的错误识别<sup>[52-53]</sup>。错误识别的风险可能会对患者的临床诊断和治疗产生负面影响。总体而言,尽管mNGS技术在微生物检测领域具有广泛的应用前景,但其在数据分析和错误识别方面仍存在挑战。因此,临床中使用mNGS技术进行检测时,需要综合考虑多种因素,并采取相应的措施确保结果准确性和可靠性。

mNGS检测微生物病原体的另一个关键限制是来自微生物DNA的污染,这种污染通常来源于多个方面,包括正常人体菌群(即人体微生物组)以及实验室试剂和环境中的背景微生物DNA<sup>[54]</sup>。如脑脊液样本中,由于宿主(如人类)的细胞数量远超过病原体,宿主细胞的DNA往往占主导地位。在mNGS检测过程中,有效去除宿主DNA是非常重要且具有挑战性的步骤<sup>[55]</sup>。临床样本检测不仅有来源于宿主背景的复杂性,实验室试剂和环境中的微生物DNA污染也是一个不可忽视的问题。这些外源性DNA会与实际病原体DNA混淆,导致假阳性结果的出现<sup>[56-57]</sup>。因此,在mNGS检测过程中,需要采取严格的质量控制措施减少这种污染的影响。此外,涉及微生物DNA的检测技术都可能面临类似的挑战,在采用mNGS技术进行病原体检测时,需要综合考虑各种因素,制订科学合理的检测策略,以确保检测结果的准确性和可靠性<sup>[58-59]</sup>。

## 八、总结与展望

随着高通量测序技术的快速进步和成本显著降低,mNGS逐步从研究转向临床实验室。许多研究和病例报告已经证实,mNGS在改善传染病的预防、诊断、治疗和跟踪方面取得了成功,并且在临床实践中显示出其独特的优势<sup>[60-62]</sup>。mNGS作为一种高敏感度、广覆盖面和快速的检测手段,在诊断感染性疾病中为临床医生提供了非常有力的帮助。在神经外科患者获得性感染疾病的诊断中,mNGS能够方便地识别病原体,提高抗生素治疗的准确性。即使已预先对病原体有经验性判断和使用抗生素治疗的情况下,mNGS依然能够发挥其独特的作用。通过mNGS的检测,医生可以更快速、更准确地诊断感染的病原体,进而指导临床诊疗。

在严重的获得性感染性疾病中,早期识别病原体并开展有针对性的抗感染治疗至关重要。神经外科

患者所发生的感染往往持续时间较长且预后较差,尽早应用mNGS进行病原学诊断及及时使用对病原体敏感的抗生素,这对于改善患者预后具有重要意义。

尽管mNGS在神经外科患者感染性疾病的诊断中展现出诸多优势,但在临床应用中仍面临一些挑战。mNGS检测结果的解读需要较高的专业和丰富的临床经验,以避免误诊和漏诊。随着科学技术的不断进步和临床应用的深入推广,mNGS在神经外科患者感染性疾病的诊断中的前景仍然广阔。未来,mNGS有望与其他诊断技术相结合,形成更加完善、高效的诊断体系,为神经外科患者的感染诊断和治疗提供更加有力的支持。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文构思与撰写为刘紫薇,文献调研与整理为李欣梦、刘卫钰、廖智毅、赵春梅,论文修订与审校为黄贤健

## 参 考 文 献

- [1] Spatenkova V, Bradac O, Fackova D, et al. Low incidence of multidrug-resistant bacteria and nosocomial infection due to a preventive multimodal nosocomial infection control: a 10-year single centre prospective cohort study in neurocritical care[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1), 23. DOI: 10.1186/s12883-018-1031-6.
- [2] Graff K, Dominguez SR, Messacar K. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of pediatric meningitis and encephalitis: a review[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10 (Supplement\_4): S78-S87. DOI: 10.1093/jpids/piab067.
- [3] Wang J, Ji Y, Jiang L, et al. Analysis of factors influencing hospital-acquired infection in postoperative patients with intracranial aneurysm[J]. BMC Neurolog, 2019, 19(1): 332. DOI: 10.1186/s12883-019-1565-2.
- [4] Agarwal R, Mohapatra S, Rath GP, et al. Active surveillance of health care associated infections in neurosurgical patients[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(7): DC01-DC04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26681.10146.
- [5] Rafa E, Kołpa M, Wałaszek MZ, et al. Healthcare-acquired infection surveillance in neurosurgery patients, incidence and microbiology, five years of experience in two Polish units[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(12): 7544. DOI: 10.3390/ijerph19127544.
- [6] Xing XW, Zhang JT, Ma YB, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 88. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00088.
- [7] Shi CL, Han P, Tang PJ, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. J Infect, 2020, 81(4): 567-574. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.004.
- [8] Gaston DC, Miller HB, Fissel JA, et al. Evaluation of metagenomic and targeted next-generation sequencing workflows for detection of respiratory pathogens from bronchoalveolar lavage fluid specimens[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(7): e00526-22. DOI: 10.1128/jcm.00526-22.
- [9] Jia X, Hu L, Wu M, et al. A streamlined clinical metagenomic sequencing protocol for rapid pathogen identification[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4405. DOI: 10.1038/s41598-021-83812-x.

- [ 10 ] Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 341-355. DOI: 10.1038/s41576-019-0113-7.
- [ 11 ] Hu HL, Guo LY, Wu HL, et al. Evaluation of next-generation sequencing for the pathogenic diagnosis of children brain abscesses[ J ]. *J Infect*, 2019, 78(4): 323-337. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.01.003.
- [ 12 ] Luan Y, Hu H, Liu C, et al. A proof-of-concept study of an automated solution for clinical metagenomic next-generation sequencing[ J ]. *J Appl Microbiol*, 2021, 131(2): 1007-1016. DOI: 10.1111/jam.15003.
- [ 13 ] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[ J ]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2327-2340. DOI: 10.1056/NEJMoa1803396.
- [ 14 ] Sun L, Zhang S, Yang Z, et al. Clinical application and influencing factor analysis of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in ICU patients with sepsis[ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 905132. DOI: 10.3389/fcimb.2022.905132.
- [ 15 ] Gu W, Rauschecker AM, Hsu E, et al. Detection of neoplasms by metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid[ J ]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1355-1366. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3088.
- [ 16 ] 胡丽玲, 杨晓云, 郑纺. 宏基因组二代测序在感染性疾病精准诊断中的应用进展[ J ]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(9): 1105-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2023.09.028.
- [ 17 ] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing[ J ]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa1401268.
- [ 18 ] 邢丽洁, 徐翠萍, 尚雪, 等. 颅脑损伤术后中枢神经系统感染病原菌及危险因素[ J ]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(9): 1345-1348. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-231385.  
Xing LJ, Xu CP, Shang X, et al. Etiological characteristics and risk factors for postoperative central nervous system infection in craniocerebral injury patients[ J ]. *Chin J Nosocomiol*, 2024, 34(9): 1345-1348.
- [ 19 ] Hu X, Zhao Y, Han P, et al. Novel clinical mNGS-based machine learning model for rapid antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter baumannii*[ J ]. *J Clin Microbiol*, 2023, 61(5): e0180522. DOI: 10.1128/jcm.01805-22.
- [ 20 ] Zhu Y, Xu M, Ding C, et al. Metagenomic next-generation sequencing vs. traditional microbiological tests for diagnosing varicella-zoster virus central nervous system infection[ J ]. *Front Public Health*, 2021, 9: 738412. DOI: 10.3389/fpubh.2021.738412.
- [ 21 ] Li Y, Bian W, Wu S, et al. Metagenomic next-generation sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* complex detection: a meta-analysis[ J ]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1224993. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1224993.
- [ 22 ] 杨元利, 张永峰, 杨翰. Xpert MTB/RIF Ultra 对结核性脑膜炎的早期诊断价值[ J ]. *陕西医学杂志*, 2024, 53(4): 544-547, 568. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.04.024.
- [ 23 ] Miller S, Naccache SN, Samayoa E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[ J ]. *Genome Res*, 2019, 29(5): 831-842. DOI: 10.1101/gr.238170.118.
- [ 24 ] Wang J, Ji Y, Jiang L, et al. Analysis of factors influencing hospital-acquired infection in postoperative patients with intracranial aneurysm[ J ]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 332. DOI: 10.1186/s12883-019-1565-2.
- [ 25 ] Qian YY, Wang HY, Zhou Y, et al. Improving pulmonary infection diagnosis with metagenomic next generation sequencing[ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 567615. DOI: 10.3389/fcimb.2020.567615.
- [ 26 ] Zhu N, Zhou D, Xiong W, et al. Performance of mNGS in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients[ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1271853. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1271853.
- [ 27 ] 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.
- [ 28 ] Varma S, Sharad N, Kiro V, et al. Microbiological profile and the resistance pattern of pathogens in neurosurgical patients from a New Delhi trauma center[ J ]. *World Neurosurg*, 2023, 173: e436-e441. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.02.075.
- [ 29 ] Wu S, Hu W, Xiao W, et al. Metagenomic next-generation sequencing assists in the diagnosis of *Gardnerella vaginalis* in males with pleural effusion and lung infection: a case report and literature review[ J ]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 5253-5259. DOI: 10.2147/IDR.S337248.
- [ 30 ] Lu X, Zhang J, Ma W, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia diagnosis via metagenomic next-generation sequencing[ J ]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 812005. DOI: 10.3389/fmed.2022.812005.
- [ 31 ] Xie G, Hu Q, Cao X, et al. Clinical identification and microbiota analysis of *Chlamydia psittaci*- and *Chlamydia abortus*-pneumonia by metagenomic next-generation sequencing[ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1157540. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1157540.
- [ 32 ] Tan Y, Chen Z, Zeng Z, et al. Microbiomes detected by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing among HIV-infected and uninfected patients with pulmonary infection[ J ]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0000523. DOI: 10.1128/spectrum.00005-23.
- [ 33 ] Li H. Editorial: mNGS for fungal pulmonary infection diagnostics[ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 864163. DOI: 10.3389/fcimb.2022.864163.
- [ 34 ] Ao Z, Xu H, Li M, et al. Clinical characteristics, diagnosis, outcomes and lung microbiome analysis of invasive pulmonary aspergillosis in the community-acquired pneumonia patients[ J ]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001358. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001358.
- [ 35 ] Li Z, Zhang S, Liu M, et al. Bacterial DNA metabolism analysis by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) after treatment of bloodstream infection[ J ]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 392. DOI: 10.1186/s12879-023-08378-7.
- [ 36 ] He D, Liu M, Chen Q, et al. Clinical characteristics and the effect of timing for metagenomic next-generation sequencing in critically ill patients with sepsis[ J ]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 7377-7387. DOI: 10.2147/IDR.S390256.
- [ 37 ] 胡明, 陈亚利, 奥婷, 等. mNGS在疑似脓毒症患者中的应用价值[ J ]. *河北医药*, 2023, 45(14): 2141-2144. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.14.013.

- Hu M, Chen YL, Ao T, et al. Clinical application value of metagenomics next generation sequencing in patients with suspicious sepsis[J]. Hebei Medical Journal, 2023, 45(14): 2141-2144.
- [ 38 ] Liu Q, Liu X, Hu B, et al. Diagnostic performance and clinical impact of blood metagenomic next-generation sequencing in ICU patients suspected monomicrobial and polymicrobial bloodstream infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1192931. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1192931.
- [ 39 ] Feng S, Rao G, Wei X, et al. Clinical metagenomic sequencing of plasma microbial cell-free DNA for febrile neutropenia in patients with acute leukaemia[J]. Clin Microbiol Infect, 2024, 30(1): 107-113. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.05.034.
- [ 40 ] Schulz E, Grumaz S, Hatzl S, et al. Pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing during neutropenic fever in patients with hematological malignancies[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(8): ofac393. DOI: 10.1093/ofid/ofac393.
- [ 41 ] Sun L, Zhang S, Yang Z, et al. Clinical application and influencing factor analysis of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in ICU patients with sepsis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 905132. DOI: 10.3389/fcimb.2022.905132.
- [ 42 ] Firoozeh N, Agah E, Bauer ZA, et al. Catheter-associated urinary tract infection in neurological intensive care units: a narrative review[J]. Neurohospitalist, 2022, 12(3): 484-497. DOI: 10.1177/19418744221075888.
- [ 43 ] Schlaberg R, Chiu CY, Miller S, et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 776-786. DOI: 10.5858/arpa.2016-0539-RA.
- [ 44 ] Duan W, Yang Y, Zhao J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment of recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients[J]. Front Public Health, 2022, 10: 901549. DOI: 10.3389/fpubh.2022.901549.
- [ 45 ] Almas S, Carpenter RE, Rowan C, et al. Advantage of precision metagenomics for urinary tract infection diagnostics[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1221289. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1221289.
- [ 46 ] Li M, Yang F, Lu Y, et al. Identification of Enterococcus faecalis in a patient with urinary-tract infection based on metagenomic next-generation sequencing: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 467. DOI: 10.1186/s12879-020-05179-0IF: 3.4Q2.
- [ 47 ] Zhang M, Wang W, Li X, et al. Fast and precise pathogen detection and identification of overlapping infection in patients with CUTI based on metagenomic next-generation sequencing: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(49): e27902. DOI: 10.1097/MD.00000000000027902.
- [ 48 ] Wang Y, Chen T, Zhang S, et al. Clinical evaluation of metagenomic next-generation sequencing in unbiased pathogen diagnosis of urinary tract infection[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 762. DOI: 10.1186/s12967-023-04562-0.
- [ 49 ] Jia K, Huang S, Shen C, et al. Enhancing urinary tract infection diagnosis for negative culture patients with metagenomic next-generation sequencing (mNGS) [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1119020. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1119020.
- [ 50 ] Han D, Li Z, Li R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity[J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(5/6): 668-685. DOI: 10.1080/1040841X.2019.1681933.
- [ 51 ] 周永召, 李亚伦, 范红, 等. 临床宏基因组学在呼吸感染性疾病精准诊疗中的疑问解析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(6): 539-543. DOI: 10.7507/1671-6205.201804048.
- [ 52 ] Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(4): 663-674. DOI: 10.1038/s41564-018-0349-6.
- [ 53 ] Simner PJ, Miller S, Carroll KC. Understanding the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66: 778-788. DOI: 10.1093/cid/cix906.
- [ 54 ] Hasan MR, Rawat A, Tang P, et al. Depletion of human DNA in spiked clinical specimens for improvement of sensitivity of pathogendetection by next-generation sequencing[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(4): 919-927. DOI: 10.1128/JCM.03050-15.
- [ 55 ] Nelson MT, Pope CE, Marsh RL, et al. Human and extracellular DNA depletion for metagenomic analysis of complex clinical infection samples yields optimized viable microbiome profiles[J]. Cell Rep, 2019, 26: 2227-2240.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.066.
- [ 56 ] Thoendel M, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, et al. Comparison of microbial DNA enrichment tools for metagenomic whole genome sequencing[J]. J Microbiol Methods, 2016, 127: 141-145. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.06.010.
- [ 57 ] Li D, Li Z, Zhou Z, et al. Direct next-generation sequencing of virus-human mixed samples without pretreatment is favorable to recover virus genome[J]. Biol Direct, 2016, 11(1): 3. DOI: 10.1186/s13062-016-0105-x.
- [ 58 ] Hilt EE, Ferrieri P. Next generation and other sequencing technologies in diagnostic microbiology and infectious diseases[J]. Genes (Basel), 2022, 13(9): 1566. DOI: 10.3390/genes13091566.
- [ 59 ] Zheng Y, Qiu X, Wang T, et al. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in lower respiratory tract infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 694756. DOI: 10.3389/fcimb.2021.694756.
- [ 60 ] Chen J, Zhang R, Liu L, et al. Clinical usefulness of metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of central nervous system infection in people living with HIV[J]. Int J Infect Dis, 2021, 107: 139-144. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.057.
- [ 61 ] Jerome H, Taylor C, Sreenu VB, et al. Metagenomic next-generation sequencing aids the diagnosis of viral infections in febrile returning travellers[J]. J Infect, 2019, 79(4): 383-388. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.08.003.
- [ 62 ] Zhang S, Wu G, Shi Y, et al. Understanding etiology of community-acquired central nervous system infections using metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 979086. DOI: 10.3389/fcimb.2022.979086.

(收稿日期: 2024-09-19)

(本文编辑: 王影)