

• 论 著 •

支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序在儿童肺部感染病原体诊断中的价值*

王晶晶^{1,2}, 张 翀^{1,2△}

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃省妇幼保健院科研中心, 甘肃兰州 730050

摘要:目的 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)宏基因组二代测序(mNGS)对儿童肺部感染的病原体诊断价值。方法 分析 2023 年 3 月 1 日至 2024 年 3 月 1 日在甘肃省妇幼保健院住院治疗的 109 例肺部感染患儿的临床资料,比较患儿 BALF mNGS 与常规微生物学检测(CMT)结果。结果 109 例患儿 BALF mNGS 检出率(96.3%)高于 CMT(66.1%),差异有统计学意义($P < 0.01$);BALF mNGS 共检出 280 株病原菌,CMT 共检出 130 株病原菌,mNGS 能够检测出更多的病原体,尤其对病毒的检出率远高于 CMT;在 70 例 mNGS 与 CMT 双阳性样本中,42 例 mNGS 与 CMT 结果完全或部分匹配,匹配样本中 48%为流感嗜血杆菌,19%为肺炎支原体,17%为肺炎链球菌;分析重症肺炎患儿 BALF mNGS 的病原菌特征发现,重症肺炎患儿的流感嗜血杆菌、副流感病毒及人偏肺病毒检出率均高于非重症肺炎患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$);比较出生信息为足月正常体重儿与早产低体重儿 BALF mNGS 检测结果发现,早产低体重儿的铜绿假单胞杆菌 mNGS 检出率高于足月正常体重儿,且早产低体重有合并症患儿的铜绿假单胞杆菌 mNGS 检出率高于早产低体重无合并症患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$);足月正常体重儿肺炎支原体 mNGS 检出率高于早产低体重儿,且足月正常体重无合并症患儿的肺炎支原体 mNGS 检出率高于足月正常体重有合并症患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 BALF mNGS 对于肺部感染患儿具有较高的微生物检测阳性率,尤其对于重症感染及复杂病例,BALF mNGS 是常规病原学检测的重要补充。

关键词:宏基因组二代测序; 常规微生物学检测; 支气管肺泡灌洗液; 肺部感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.006

中图法分类号:R446.5;R563.1

文章编号:1673-4130(2025)02-0157-06

文献标志码:A

Value of bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing in pathogen diagnosis of pulmonary infection in children*

WANG Jingjing^{1,2}, ZHANG Chong^{1,2△}

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Scientific Research Center, Gansu Provincial Maternity and Child Health Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in pulmonary infection in children. **Methods** The clinical data of 109 children with pulmonary infection who were hospitalized in Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital from March 1, 2023 to March 1, 2024 were analyzed. BALF was collected for the etiological detection of mNGS, and the results were compared with those of conventional microbiology testing (CMT). **Results** The detection rate of BALF mNGS in 109 cases (96.3%) was higher than that of CMT (66.1%), and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). A total of 280 strains of pathogens were detected in BALF mNGS and 130 strains were detected in CMT. Compared with CMT, mNGS could detect more pathogens, especially the detection rate of viruses is much higher than that of CMT. Among the 70 mNGS and CMT double-positive samples, 42 cases were completely or partially matched with the results of mNGS and CMT, 48% of the matched samples were *Haemophilus influenzae*, 19% were *Mycoplasma pneumoniae*, and 17% were *Streptococcus pneumoniae*. The pathogenic bacteria characteristics of BALF mNGS in children with severe pneumonia were analyzed. The detection rates of *Haemophilus influenzae*, Parainfluenza virus and Human metapneumovirus in children with severe pneumonia were higher than those in children without severe pneu-

* 基金项目:甘肃省科技重大专项-社会发展类项目(22ZD6FA034)。

作者简介:王晶晶,女,主管技师,主要从事临床微生物学检验研究。△ 通信作者,E-mail:zhch1972@163.com。

monia, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In the comparative analysis of BALF mNGS detection results between full-term normal weight children and premature low weight children with birth information, it was found that the detection rate of *Pseudomonas aeruginosa* mNGS in premature low weight children was higher than that in full-term normal weight children, and the detection rate of *Pseudomonas aeruginosa* mNGS in premature low weight children with complications was higher than that in premature low weight children without complications, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The detection rate of *Mycoplasma pneumoniae* mNGS in full-term normal weight children was higher than that in preterm low weight children, and the detection rate of *Mycoplasma pneumoniae* mNGS in full-term normal weight children without complications was higher than that in full-term normal weight children with complications, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** BALF mNGS has a higher microbiological assay in children with pulmonary infection positive rate of detection, especially for severe infections and complex cases, and BALF mNGS is an important supplement to routine etiological detection.

Key words: metagenomic next-generation sequencing; conventional microbiology testing; bronchoalveolar lavage fluid; pulmonary infection

肺部感染是儿童最常见疾病,据世界卫生组织(WHO)估计,肺炎是全球 5 岁以下儿童死亡的主要原因,占该年龄段死亡的 12.1%^[1]。2019 年全球约有 74 万名 5 岁以下儿童死于肺部感染^[2]。因此,准确及时地诊断感染原因对于治疗肺部感染和改善预后至关重要^[3-4],特别是对于合并感染需要联合治疗的患儿。但在临床工作中,传统培养方法的检出率低,耗时长,检测病原体的范围有限,使得大多数患者的精确诊断具有挑战性,PCR 检测和血清学检测尽管扩大了常规微生物学检测(CMT)的检测范围,提高了检测率,但临床医生首先需确定病原体的类型^[5-6]。宏基因组二代测序(mNGS)是对样本中的 DNA 或 RNA 进行鸟枪法测序技术,可无偏倚地检测样本中的多种微生物(包括病毒、细菌、真菌和寄生虫等)^[7]。mNGS 已被广泛应用于不同类型的感染性病原体的检测,如呼吸系统感染^[8-9]、中枢神经系统感染^[10]、血液感染^[11-12]、眼内感染^[13]、肿瘤^[14-15]等。mNGS 可用于各种常见的临床微生物学样本,如脑脊液、全血、痰液、肺泡灌洗液等,其中,支气管肺泡灌洗液(BALF)是一种重要的肺部疾病诊断样本,BALF 受口腔及上呼吸道定植微生物污染少,且人源序列少,其他样本,如痰液和血液,也可作为诊断肺部感染的样本,但准确性相对低于 BALF^[16]。然而,利用大样本量的 BALF 样本来分析 mNGS 在儿童肺部感染诊断中的应用研究还很少。本研究旨在通过比较 109 例肺部感染患儿 BALF 样本 mNGS 及 CMT 结果的差异,评价 BALF 的 mNGS 对儿童肺部感染的病原体诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2023 年 3 月 1 日至 2024 年 3 月 1 日在甘肃省妇幼保健院住院治疗的肺部感染患儿 109 例。纳入标准:(1)肺部感染诊断符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》^[17]的相关要求;(2)年龄为 ≤ 14 岁;(3)重症肺炎符合中华医学会儿科学分会 2013 年制订的重症肺炎诊断标

准^[18];(4)早产低出生体重儿,出生胎龄 32~37 周,出生 1 h 内体重 $< 2\ 500$ g;(5)足月正常体重儿,胎龄 ≥ 37 周出生,出生 1 h 内体重 $\geq 2\ 500$ g;(6)同时采用 BALF、CMT 及 mNGS 检测进行肺部感染诊断。所有研究对象监护人均签署知情同意书,本研究经甘肃省妇幼保健院医学伦理委员会审批同意,伦理审批号为(2023)GSFY 伦审[11]号。

1.2 方法

1.2.1 CMT 方法 采集常规标本,包括 BALF、痰液和血液。入院后 2 d 内进行血液、痰液或 BALF 培养及涂片(结核分枝杆菌抗酸染色,隐球菌墨汁染色)、鼻咽拭子多重 PCR(13 种呼吸道病原体)、支气管肺炎支原体 PCR(肺炎支原体)、血清抗体试验(肺炎支原体)、抗原试验[甲型流感病毒(甲流病毒)、乙型流感病毒(乙流病毒)及 1,3- β -D-葡聚糖]、血清和 BALF 半乳甘露聚糖试验。

1.2.2 mNGS 方法 (1)样本处理:采集 BALF 至少 2 mL,若标本黏稠,则进行标本液化,若标本严重血性/严重黏稠/不透光,则进行样本去宿主处理。(2)核酸提取:按照病原微生物 DNA/RNA 提取试剂盒说明书步骤进行操作。(3)文库制备、文库热变性及文库混样。(4)上机测序:基于泛生子 GENETRON S2000 测序仪进行测序。(5)数据分析:测序完成后,病原微生物测序数据分析软件 Genseq-PM 将自动识别下机数据,对原始数据进行数据质控,去除人员宿主处理后,与自主构建的病原数据库进行比对进行种属鉴定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件处理数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基线特征 109 例肺部感染患儿基线特征,见表 1。

2.2 mNGS 与 CMT 检测肺部感染检出率比较

BALF mNGS 检出率(96.3%)高于 CMT(66.1%),差异有统计学意义($\chi^2 = 32.714, P < 0.001$);109 例患儿中,70 例 mNGS 和 CMT 结果均为阳性,2 例均为阴性,105 例仅 mNGS 检测阳性,2 例仅 CMT 阳性。

表 1 109 例肺部感染患儿基线特征

基线资料	n	百分率(%)
性别		
男	52	47.7
女	57	52.3
年龄		
1~<6 个月	17	15.6
6 个月至 1 岁	12	11.0
>1~3 岁	21	19.3
>3~6 岁	40	36.7
>6~14 岁	19	17.4
出生信息		
足月正常体重儿	86	78.9
早产出生低体重儿	22	20.2
足月出生低体重儿	1	0.9
合并症		
无	46	42.2
胸腔积液	10	9.2
贫血	9	8.3
先天性心脏病	9	8.3
先天喉软骨软化	8	7.3
呼吸衰竭	8	7.3
肺动脉高压	7	6.4
脓毒症	6	5.5
胃肠炎	6	5.5
脓胸、肺脓肿	4	3.7
脑炎、脑水肿	4	3.7
支气管狭窄	4	3.7
消化道出血	3	2.8
心包积液	2	1.8
脊柱侧弯	2	1.8
肺不张	2	1.8
大脑性瘫痪	1	0.9
小脑幕裂孔疝	1	0.9
严重程度		
重症肺炎	56	51.4
非重症肺炎	53	48.6
发热		
有	88	80.7
无	21	19.3
住院时间(d)		
≥14	40	36.7

续表 1 109 例肺部感染患儿基线特征

基线资料	n	百分率(%)
<14	69	63.3
治疗情况		
好转出院	102	93.6
转院	3	2.8
家属放弃治疗	2	1.8
死亡	2	1.8

2.3 mNGS 和 CMT 检测 109 例肺部感染患儿的微生物学特征

2.3.1 mNGS 和 CMT 检测结果比较 105 例 mNGS 阳性患者共检出 280 株病原菌,其中细菌共 92 株(32.9%),病毒 146 株(52.1%),支原体 25 株(8.9%),真菌 12 株(4.3%),衣原体 3 株(1.1%),结核分枝杆菌 2 株(0.7%)。84 例 CMT 阳性患者共检出 130 株病原菌,细菌共 87 株(66.9%),真菌 11 株(8.5%),病毒 16 株(12.3%),支原体 15 株(11.5%),结核分枝杆菌 1 株(0.8%)。

2.3.2 mNGS 和 CMT 检测的病原体种类分布 mNGS 检出病原体构成中,排前 3 位的细菌分别是流感嗜血杆菌(28 株)、肺炎链球菌(26 株)、铜绿假单胞杆菌(9 株),真菌分别是耶氏肺孢子菌(7 株)、烟曲霉菌(3 株)、黑曲菌/白色念珠菌(各 1 株),病毒分别是呼吸道合胞病毒(15 株)、巨细胞病毒(CMV)/副流感病毒/人偏肺病毒(各 14 株)。CMT 检出病原体构成中,排前 3 位的细菌分别是流感嗜血杆菌(27 株)、肺炎链球菌(16 株)、金黄色葡萄球菌(10 株),真菌分别是白假丝酵母菌(8 株)、热带假丝酵母菌/季也蒙念珠菌/光滑假丝酵母菌(各 1 株),病毒分别是乙流病毒(4 株)、EB 病毒(EBV, 4 株)、甲流病毒(3 株)。见表 2。

2.3.3 mNGS 和 CMT 检测病原体单一菌种与混合菌种分布 105 例 mNGS 阳性样本中,最常见的感染类型是混合感染 71 例,单一病原体感染中单纯病毒感染 21 例,单纯细菌感染 6 例,单纯支原体感染 4 例,单纯真菌感染 1 例。72 例 CMT 阳性样本中,最常见的感染类型是单纯细菌感染(27 例),其次为混合感染(24 例),单纯支原体感染(6 例),单纯病毒感染(3 例),单纯真菌感染(2 例)。相比 CMT 检测,mNGS 能够检测出更多的病原体,尤其对病毒检测,检出率远高于 CMT。

2.3.4 70 例 mNGS 和 CMT 检测为双阳性样本结果一致性 70 例双阳性样本中,42 例(60%)的样本 mNGS 与 CMT 结果完全或不完全匹配,其中 6 例为完全匹配(9%),35 例为不完全匹配(50%),29 例为完全不匹配(41%)。42 例完全或不完全匹配的样本中,20 例为流感嗜血杆菌(48%),8 例肺炎支原体

(19%), 7 例肺炎链球菌(17%), 3 例金黄色葡萄球菌(7%), 2 例铜绿假单胞杆菌(5%), 另外, 1 例结核分枝杆菌(2%)和 1 例阴沟肠杆菌(2%)被 2 种检测方式共同检测到。

表 2 109 例肺部感染患儿 mNGS 和 CMT 检测的病原体种类分布

病原体种类	mNGS		CMT	
	名称	株数(株)	名称	株数(株)
细菌	流感嗜血杆菌	28	流感嗜血杆菌	27
	肺炎链球菌	26	肺炎链球菌	16
	铜绿假单胞杆菌	9	金黄色葡萄球菌	10
	金黄色葡萄球菌	8	耐甲氧西林葡萄球菌	9
	肺炎克雷伯杆菌	2	铜绿假单胞杆菌	3
	结核分枝杆菌	2	结核分枝杆菌	1
真菌	耶氏孢子菌	7	白假丝酵母菌	8
	烟曲霉菌	3	热带假丝酵母菌	1
	黑曲菌	1	季也蒙念珠菌	1
	白色念珠菌	1	光滑假丝酵母菌	1
病毒	呼吸道合胞病毒	15	乙流病毒	4
	CMV	14	EBV	4
	副流感病毒	14	甲流病毒	3
	人偏肺病毒	14	CBV	2
	鼻病毒	12	呼吸道合胞病毒	1
	细环病毒	9		
	肺炎支原体	25		
支原体/衣原体	生殖道支原体	1	肺炎支原体	15
	沙眼衣原体	3		

2.4 重症肺炎患儿与非重症肺炎患儿 BALF mNGS 检测病原体结果比较 分析 56 例重症肺炎患儿与 53 例非重症肺炎患儿 BALF mNGS 检测结果, 其中重症肺炎患儿流感嗜血杆菌 mNGS 检出阳性 20 例, 高于非重症肺炎患儿检出阳性 8 例, 差异有统计学意义($\chi^2=9.781, P=0.002$); 重症肺炎患儿副流感病毒 mNGS 检出阳性 11 例, 高于非重症肺炎患儿检出阳性 3 例, 差异有统计学意义($\chi^2=4.756, P=0.029$); 重症肺炎患儿人偏肺病毒 mNGS 检出阳性 11 例, 高于非重症肺炎患儿检出阳性 3 例, 差异有统计学意义($\chi^2=4.756, P=0.029$)。

2.5 足月正常体重儿与早产低体重儿 BALF mNGS 检测病原体结果比较 分析 86 例足月正常体重儿与 23 例早产低体重儿(包含 1 例足月低体重儿)BALF mNGS 检测结果, 其中早产低体重儿铜绿假单胞杆菌 mNGS 检出阳性 7 例, 高于足月正常体重儿检出阳性 2 例, 差异有统计学意义($\chi^2=18.928, P<0.001$); 足月正常体重儿肺炎支原体 mNGS 检出阳性 24 例, 高于早产低体重儿检出阳性 1 例, 差异有统计学意义($\chi^2=5.492, P=0.019$)。分析 15 例早产低体重有合并症患儿与 8 例早产低体重无合并症患儿铜绿假单胞杆菌 BALF mNGS 的检测结果, 其中早产低体重有

合并症患儿的铜绿假单胞杆菌 mNGS 检出阳性 8 例, 高于早产低体重无合并症患儿的检出阳性 0 例, 差异有统计学意义($\chi^2=6.542, P=0.011$); 分析 48 例足月正常体重有合并症患儿与 38 例足月正常体重无合并症患儿肺炎支原体 BALF mNGS 的检测结果, 足月正常体重无合并症患儿的肺炎支原体 mNGS 检出阳性 16 例, 高于足月正常体重有合并症患儿的检出阳性 9 例, 差异有统计学意义($\chi^2=5.611, P=0.018$)。

3 讨论

肺部感染由多种病原体引起, 包括细菌、真菌、病毒和寄生虫, 单独或联合感染, 可导致各种并发症, 在世界范围内均与高病死率相关, 尤其是儿童发生肺部感染后, 不仅预后差, 还是儿童死亡的主要原因^[19]。既往文献表明, 尽管有全面的检测方法可用, 但高达 60% 的病例在治疗时未检测到病原体, 无法获得有针对性的及时诊断, 可能会延迟精确的抗菌治疗, 导致不必要的广谱抗菌药物使用, 诱导抗菌药物耐药性, 并增加医疗保健成本^[20]。然而, 测序技术和生物信息学的快速发展使得 mNGS 成为临床病原体诊断发展的沃土^[21]。使用 mNGS 对临床样本的所有核酸序列进行检测时, 不同临床样本人源性核酸水平不同, 单位体积人核酸水平由高到低依次为胸腔积液、腹水、痰液、血浆、BALF、脑脊液, 人源性核酸水平越高, 对结果的灵敏度及特异度干扰越大, 碱基序列片段的检测敏感度阈值越大^[22]。因此, BALF mNGS 成为诊断肺部疾病的重要手段。

在本研究中, 对于儿童肺部感染样本, BALF mNGS 病原微生物检出率为 96.3%, 显著高于 CMT 的检出率 66.1% ($P<0.05$)。在病原微生物检出类型上, mNGS 对细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、结核六大类病原微生物的检出率均高于 CMT, 且 mNGS 检出以混合感染和病毒感染居多, 相比 CMT 检测, BALF mNGS 能够检测出更多的病原体, 尤其对于病毒的检测, 检出率远高于 CMT。病毒性肺炎占社区获得性肺炎的三分之一, 约 30% 有某些特定危险因素的患者会迅速进展为重症, 并发急性呼吸窘迫综合征, 脓毒血症, 肝、肾功能衰竭等脏器损伤, 甚至死亡^[23]。在肺部感染患者中, 传统病原体检测一般无法检测到所有的病毒, 实时荧光定量 PCR 可用于检测病毒, 但合成特定引物需要正确的致病性假设, 本研究中 CMT 只检测出 16 株、5 种病毒, BALF mNGS 检测到 146 株、21 种病毒, 检出最常见的是呼吸道合胞病毒、CMV、副流感病毒、人偏肺病毒、鼻病毒、细环病毒等, 这些病毒都超出了 CMT 的检测目标, 可见 mNGS 对肺部感染中病毒的诊断有较高的灵敏度。吴娜等^[24]和 HUANG 等^[25]的研究同本研究结果一致, 均表明 mNGS 较传统方法检测病毒范围广, 是疑似病毒感染的首选方法。关于 mNGS 用于混合性肺部感染的报道仍然很少, 大多数关于 mNGS 的研究

都集中在单菌感染的诊断上, XIE 等^[26]和王家卉^[27]的研究同样表明, mNGS 比常规检测有更广的病原体检测范围, 在肺部混合型感染中可以更早、更全面的识别病原体, 有效提高肺部感染阳性检出率。

本研究 70 例 mNGS 和 CMT 检测结果为双阳性样本中, 有 60% 的样本 mNGS 与培养结果完全或部分匹配, 匹配的病原菌主要为流感嗜血杆菌、肺炎支原体和肺炎链球菌, 未匹配到的病原菌也主要集中在病毒和真菌。本研究分析了 BALF mNGS 重症肺炎患儿的病原菌特征, 结果表明, 重症肺炎患儿的流感嗜血杆菌、副流感病毒及人偏肺病毒检出率均高于非重症肺炎患儿。有研究也表示, 重症肺炎患儿病原菌最多见为流感嗜血杆菌^[28-29]。儿童下呼吸道感染的病原学监测研究提示副流感病毒混合其他病毒感染时会导致症状加重, 合并细菌感染比合并病毒感染更严重, 导致肺部湿啰音、流涕等症状的加重及住院时间延长^[30]。人偏肺病毒在世界范围内广泛流行, 可感染所有年龄段人群的上呼吸道和下呼吸道, 但在婴幼儿、老年人和免疫功能低下者等易感人群中, 感染可导致支气管炎、肺炎和急性呼吸窘迫综合征等严重症状, 甚至危及生命^[31]。针对重症肺炎患儿, 早期明确感染病原微生物尤为重要, BALF mNGS 技术可有效提高重症肺炎患儿的病原微生物检出率, 是未来危重症感染患儿精准诊疗的发展方向^[32-33]。

肺炎是早产并发症后儿童死亡的最重要原因之一^[34]。本研究按照患儿的出生信息将患儿分成足月正常体重儿与早产低体重儿两组, 分析两组 mNGS 检测结果, 发现早产低体重儿的铜绿假单胞杆菌检出率显著高于足月正常体重儿, 而足月正常体重儿的肺炎支原体检出率高于早产低体重儿。同时, 对两组患儿是否有合并症进行铜绿假单胞杆菌及肺炎支原体感染的分析, 发现铜绿假单胞杆菌感染均发生于早产低体重有合并症的患儿中, 足月正常体重无合并症患儿的肺炎支原体检出也高于足月正常体重有合并症患儿。可见早产低体重且发生合并症的患儿, 在临床诊疗中更应注意铜绿假单胞杆菌感染的防治, 而肺炎支原体在儿童集体中的爆发率较高, 是儿童社区获得性肺炎的重要病原菌, 流行高峰年或地区性暴发流行时可高达 50%~80%, 且每 3~7 年可引起一次全球性的暴发流行, 每次流行持续 1~2 年^[35-36], 因此必须高度重视针对儿童支原体肺炎的预防、诊断、治疗的相关措施。

虽然 mNGS 在肺部感染病原体检测中应用广泛, 但实际应用中仍存在许多局限性: (1) 操作复杂, 对相关资质要求较高, 整个流程涉及的仪器和试剂较多, 标准化欠缺; (2) 测序深度要求较高, 成本相对于常用检测方法更高; (3) mNGS 可以覆盖上万种病原体, 检测灵敏度很高, 但这种高灵敏度会导致 mNGS 的结果中含有大量非致病性微生物, 而真实的

病原体则隐藏在定植和背景微生物中, 不易分辨^[37], 如何确定病原体与临床症状的相关性也是一个挑战。

综上所述, 对于肺部感染患儿的检测, BALF 的 mNGS 较 CMT 检测病原菌阳性率更高, 是一种优势明显的技术, 在严重感染及复杂病例中, BALF mNGS 是常规病原学检测的重要补充。对肺部感染的患儿, 及时采集 BALF 进行 mNGS 检测, 再结合临床医生的经验, 可促进精准医学的开展。未来, 通过更多的科学研究和微生物数据库的扩展, mNGS 在儿童肺部感染性疾病诊断、暴发监测和耐药性分析方面将发挥更大的作用。

参考文献

- [1] GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(11):1133-1161.
- [2] PERIN J, MULICK A, YEUNG D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(2):106-115.
- [3] HEO J Y, SONG J Y. Disease burden and etiologic distribution of community-acquired pneumonia in adults: evolving epidemiology in the era of pneumococcal conjugate vaccines[J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(4):287-300.
- [4] ARNOLD F W, WIEMKEN T L, PEYRANI P, et al. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the community-acquired pneumonia organization (CAPO) international cohort study [J]. *Respir Med*, 2013, 107(7):1101-11.
- [5] TORRES A, CILLONIZ C, NIEDERMAN M S, et al. Pneumonia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):25.
- [6] ZAR H J, ANDRONIKOU S, NICOL M P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children [J]. *BMJ*, 2017, 358:j2739.
- [7] 冯肖媛, 陶旭炜, 曾凌空, 等. 肺部超声在新生儿新型冠状病毒肺炎诊断中的应用 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(5):347-350.
- [8] LIU B B, TIAN Q, WANG P, et al. Evaluating the diagnostic value of using metagenomic next-generation sequencing on bronchoalveolar lavage fluid and tissue in infectious pathogens located in the peripheral lung field [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(5):1725-1735.
- [9] WANG J, HAN Y, FENG J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):252.
- [10] ZHANG Y, CUI P, ZHANG H C, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infec-

- tion[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):199.
- [11] 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.
- [12] GRUMAZ S, GRUMAZ C, VAINSHTEIN Y, et al. Enhanced performance of next-generation sequencing diagnostics compared with standard of care microbiological diagnostics in patients suffering from septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5):e394-e402.
- [13] 朱俊峰. 感染性眼病细菌耐药调查及宏基因组学技术在感染性眼内炎病原体及抗性基因检测中的应用 [D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- [14] 周洁君, 李东, 李朵, 等. 宏基因组二代测序技术辅助肺部肿瘤诊断的临床病例分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(12):855-860.
- [15] 常莹莹, 朱斌. 宏基因组二代测序在中性粒细胞缺乏伴发热的肿瘤患者中的临床应用与价值 [J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(9):102-108.
- [16] 李颖, 麻锦敏. 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识 (第一版) [J]. *感染、炎症、修复*, 2020, 21(2):75-81.
- [17] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范 (2019 年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1):6-13.
- [18] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订) (上) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10):745-752.
- [19] PERIN J, MULICK A, YEUNG D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(2):106-115.
- [20] MILLER S, CHIU C. The role of metagenomics and next-generation sequencing in infectious disease diagnosis [J]. *Clin Chem*, 2021, 68(1):115-124.
- [21] HILTON S K, CASTRO-NALLAR E, PEREZ-LOSADA M, et al. Metataxonomic and metagenomic approaches vs. culture-based techniques for clinical pathology [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:484.
- [22] MIKULSKA M, FURFARO E, DE CAROLIS E, et al. Use of *Aspergillus fumigatus* real-time PCR in bronchoalveolar lavage samples (BAL) for diagnosis of invasive aspergillosis, including azole-resistant cases, in high risk haematology patients: the need for a combined use with galactomannan [J]. *Med Mycol*, 2019, 57(8):987-996.
- [23] GATTARELLO S, RELLO J. Severe viral pneumonia in adults: what is important for the ICU physician? [J]. *Hosp Pract (1995)*, 2017, 45(4):131-134.
- [24] 吴娜. 宏基因组二代测序在肺部感染中的应用价值 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [25] HUANG J, JIANG E, YANG D, et al. Metagenomic next-generation sequencing versus traditional pathogen detection in the diagnosis of peripheral pulmonary infectious lesions [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:567-576.
- [26] XIE G, ZHAO B, WANG X, et al. Exploring the clinical utility of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary infection [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(3):1419-1435.
- [27] 王家卉. 宏基因组二代测序在肺部混合性感染诊断中的应用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [28] 尤玉婷, 曾丽娥, 林春燕, 等. 儿童重症肺炎支气管肺泡灌洗液的病原菌及药敏试验分析 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(2):213-216.
- [29] 陶珊, 刘秀平, 卓志强. 儿童重症肺炎病原学调查及病原菌耐药性分析 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58(33):21-24.
- [30] ZHONG P, ZHANG H, CHEN X, et al. Clinical characteristics of the lower respiratory tract infection caused by a single infection or coinfection of the human parainfluenza virus in children [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(9):1625-1632.
- [31] 麻粉莲, 郑丽舒. 人偏肺病毒感染研究进展 [J]. *病毒学报*, 2024, 40(1):133-139.
- [32] YU C, GUO W, ZHANG Z, et al. The impact of mNGS technology in the etiological diagnosis of severe pneumonia in children during the epidemic of COVID-19 [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:2395-2402.
- [33] LI M, WANG J, YAO Z, et al. Metagenomic-based pathogen surveillance for children with severe pneumonia in pediatric intensive care unit [J]. *Front Public Health*, 2023, 11:1177069.
- [34] World Health Organization. Global health estimates; life expectancy and leading causes of death and disability [R]. Geneva, Switzerland; WHO, 2020.
- [35] CHAUDHRY R, GHOSH A, CHANDOLIA A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: an update [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2016, 34(1):7.
- [36] ZHU Y, LUO Y, LI L, et al. Immune response plays a role in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1189647.
- [37] 胡鹏. 宏基因组分析和诊断技术概述 [N]. *中国医药报*, 2020-02-25(4).

(收稿日期: 2024-07-19 修回日期: 2024-09-09)