

宏基因二代测序技术在肺部感染病原学检测中的应用价值

姚 旭, 王 强*

青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月23日

摘 要

目的: 研究mNGS技术在不明原因肺部感染病原学中的诊断价值。方法: 采集2022年8月14日至2024年6月1日期间于青岛大学附属医院就诊的不明原因肺部感染患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)标本, 分别进行mNGS及传统病原学检测, 回顾性分析上述患者的临床资料及病原学检出情况, 并应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。结果: 104例患者中mNGS及传统病原学检测的阳性率分别为85.58%、34.62%, mNGS检测阳性率高于传统病原学检测($P < 0.05$)。在检测混合感染方面, mNGS对于混合感染的检出率(23.07%)高于传统病原学检测(5.76%) ($P < 0.05$)。此外, mNGS共检出74种微生物(350株), 包括54种细菌(255株)、9种真菌(40株)、8种病毒(50株)及3种非典型病原体(5株); 传统病原学检测共检出19种微生物(47株), 包括14种细菌(24株)、5种真菌(23株), 未检出病毒及非典型病原体。此外, mNGS检测阳性率不受院前抗菌药物使用史的影响($P > 0.05$), 而传统病原学检测其检出能力可能受抗菌药物影响而降低($P < 0.05$)。结论: 与传统的病原学检测相比, mNGS在肺部感染的病原学诊断中具有更高的阳性率和检测效能, 尤其对于混合感染, mNGS具有明显优势, 其相较于传统病原学检测对于抗菌药物使用史的患者仍有较高的病原检出能力, 为精准抗感染治疗提供了理论依据。

关键词

宏基因二代测序, 传统病原学检测, 肺部感染, 病原学诊断, 支气管肺泡灌洗液

The Application Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing Technology in the Etiological Detection of Pulmonary Infections

Xu Yao, Qiang Wang*

*通讯作者。

文章引用: 姚旭, 王强. 宏基因二代测序技术在肺部感染病原学检测中的应用价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2202-2209. DOI: 10.12677/acm.2025.15103002

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 23, 2025

Abstract

Objective: To study the diagnostic value of mNGS technology in the etiology of pulmonary infections of unknown cause. **Methods:** Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) specimens of patients with unexplained pulmonary infection who visited the Affiliated Hospital of Qingdao University from August 14, 2022 to June 1, 2024 were collected. mNGS and traditional etiological tests were conducted respectively. The clinical data and etiological detection of the above patients were retrospectively analyzed, and data analysis was conducted using SPSS 25.0 statistical software. **Results:** Among the 104 patients, the positive rates of mNGS and traditional etiological detection were 85.58% and 34.62% respectively ($P < 0.05$). The positive rate of mNGS detection was higher than that of traditional etiological detection. In terms of detecting mixed infections, the detection rate of mNGS for mixed infections (23.07%) was higher than that of traditional etiological detection (5.76%) ($P < 0.05$). In addition, mNGS detected a total of 74 types of microorganisms (350 strains), including 54 types of bacteria (255 strains), 9 types of fungi (40 strains), 8 types of viruses (50 strains), and 3 types of atypical pathogens (5 strains). Traditional etiological testing detected a total of 19 types of microorganisms (47 strains), including 14 types of bacteria (24 strains) and 5 types of fungi (23 strains). No viruses or special pathogens were detected. Furthermore, the positive rate of mNGS detection was not affected by the history of pre-hospital use of antibacterial drugs ($P > 0.05$), while the detection ability of traditional etiological detection may be reduced due to the influence of antibacterial drugs ($P < 0.05$), and the difference is statistically significant. **Conclusion:** Compared with traditional etiological detection, mNGS has a higher positive rate and detection efficiency in the etiological diagnosis of pulmonary infections. Especially for mixed infections, mNGS has obvious advantages. Compared with traditional etiological detection, it still has a higher pathogen detection ability for patients with a history of using antibacterial drugs, providing a theoretical basis for precise anti-infection treatment.

Keywords

mNGS, Traditional Etiological Detection, Pulmonary Infection, Etiological Diagnosis, Bronchoalveolar Lavage Fluid

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺部感染是呼吸系统疾病的重要组成部分,临床以肺炎、肺脓肿、支气管炎等为主要表现形式。据世界卫生组织统计,每年约有 250 万例患者因肺部感染死亡,在感染性疾病致死原因中居首位[1]。肺部感染的病原谱主要以细菌为主(如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌),但病毒(如流感病毒、新型冠状病毒)、真菌(如曲霉菌、肺孢子菌)及非典型病原体(如支原体、军团菌)的检出率逐年上升,混合感染比例高达 10.2% [2] [3]。在肺部感染的临床治疗中,病原学诊断是合理选择抗菌药物的基石。传统常

常规检测方法包含微生物培养、靶向 PCR 及血清学检测等方式, 其具有一定的局限性, 包括灵敏度低、耗时长、假阴性率高、覆盖范围窄等, 往往无法明确感染的致病病原体, 从而导致近半数患者被迫接受广谱抗生素的经验性治疗[4][5], 这进一步加剧了细菌耐药问题。因此, 明确肺部感染病原学具有重要的临床意义。宏基因二代测序技术可突破传统技术的多重瓶颈, 不仅具有广谱检测能力, 可同步识别常见病原体及罕见病原体, 还具有高灵敏度与时效性, 为危重症患者提供快速诊断依据[6][7]。mNGS 正以其全面、快速、精准的技术特性, 成为肺部感染病原学检测的革新工具。本研究回顾性分析 104 例住院肺部感染病人的临床资料, 并对其肺泡灌洗液标本分别进行 mNGS 及传统病原学检测, 探讨 mNGS 在肺部感染病原体诊断中的应用价值。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

根据纳排标准选择在 2022 年 8 月 14 日至 2024 年 6 月 1 日期间于青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科就诊的不明原因肺部感染患者。纳入标准: (1) 肺部感染的影像学检查结果应符合《医院感染诊断标准》; (2) 各组患者均已按要求完善相关病原学检测、mNGS 送检; (3) 患者临床病历、检验等资料完整。排除标准: (1) 非感染性疾病患者; (2) 临床或实验室资料不全者; (3) 痰培养、药敏试验失败; (4) 并发肺癌、肺栓塞等其他肺部疾病; (5) 合并重要脏器功能器质性病变。本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 临床资料采集

系统收集符合纳入标准患者的基线临床资料, 包括性别、年龄、基础疾病、临床症状、影像学特征等信息。

2.3. 标本获取

所有患者均通过支气管镜于肺部病灶或影像学显示感染最严重的区域采集支气管肺泡灌洗液样本, 严格遵循无菌操作规范及标本采集标准化流程。

2.4. 检测方案

每例患者采集的 BALF 样本均分为两份, 分别采用传统病原学培养(包括细菌、真菌培养及药敏试验)与宏基因二代测序技术进行同步检测, 以对比分析两种方法的病原体检出阳性率。

2.5. 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析, 采用 χ^2 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床资料比较

本研究共纳入 104 名患者。其人口学特征如下表所示, 患者的平均年龄为 56 岁, 男性 70 例(67.31%), 女性 34 例(32.69%)。其中, 36 例(34.62%)患者有吸烟史。此外, 37 例(35.58%)患者伴有发热, 89 例(85.58%)患者伴有咳嗽, 74 例(71.15%)患者伴有咳痰, 58 例(55.77%)患者伴有胸闷憋气, 88 例(84.62%)患者影像学检查提示肺部感染。见表 1。

3.2. mNGS 与传统病原学检测检出阳性率比较

比较 104 例患者 mNGS 与传统病原学检测结果, 传统病原学检测出阳性样本 36 例, 阳性率为 34.62% (36/104), mNGS 检测出阳性样本 89 例, 阳性率为 85.58% (89/104)。其中, 33 例(31.73%)标本为两种方法均阳性, 3 例(2.88%)标本为仅传统病原学检测阳性(即 mNGS 阴性), 56 例(53.85%)标本为仅 mNGS 阳性(即传统病原学检测阴性), 12 例(11.54%)标本为两种方法均阴性。mNGS 检测阳性率高于传统病原学检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 1. Characteristics of patients' clinical data

表 1. 患者临床资料特征

临床特征	值
平均年龄(岁)	56
性别 n (%)	男 70 (67.31%)
	女 34 (32.69%)
吸烟史 n (%)	有 36 (34.62%)
	无 68 (65.38%)
发热 n (%)	有 37 (35.58%)
	无 67 (64.42%)
咳嗽 n (%)	有 89 (85.58%)
	无 15 (14.42%)
咳痰 n (%)	有 74 (71.15%)
	无 30 (28.85%)
胸闷 n (%)	有 58 (55.77%)
	无 46 (44.23%)
影像提示肺部感染 n (%)	有 88 (84.62%)
	无 16 (15.38%)

Table 2. Comparison of positive detection rates of two detection methods

表 2. 两种检测方法阳性检出率的比较

传统病原学检测	mNGS 检测		合计	P
	阳性	阴性		
阳性	33	3	36	<0.05
阴性	56	12	68	
合计	89	15	104	

3.3. mNGS 与传统病原学检测检出感染类型比较

在检测混合感染方面, mNGS 对于混合感染的检出率(23.07%, 24/104)高于传统病原学检测(5.76%, 6/104), 传统病原学检测多以单一病原检出为主, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3.4. mNGS 微生物检出情况

从 104 例 BALF 标本中共检出微生物 74 种(350 株), 总阳性率为 85.58% (89/104)。其中包括细菌 54

种(255 株)、真菌 9 种(40 株)、病毒 8 种(50 株)、非典型病原体 3 种(5 株)。检出的细菌包括肺炎链球菌(45 株)、副流感嗜血杆菌(35 株)、假肺炎链球菌(24 株)、流感嗜血杆菌(17 株)等。检出的病毒包括 EB 病毒(17 株)、人巨细胞病毒(10 株)、人疱疹病毒 7 型(9 株)等。检出的真菌包括白色念珠菌(18 株)、烟曲霉(8 株)、耶氏肺孢子菌(5 株)、近平滑念珠菌(4 株)等。此外, 还检出非典型病原体 5 株, 包括肺炎支原体(3 株)等。见图 1。

Table 3. Comparison of infection types detected by two detection methods [n (%)]

表 3. 两种检测方法检出感染类型的比较[n (%)]

感染类型	mNGS	传统病原学检测	P
单一感染	55 (52.88)	30 (28.84)	<0.05
混合感染	34 (32.69)	6 (5.76)	

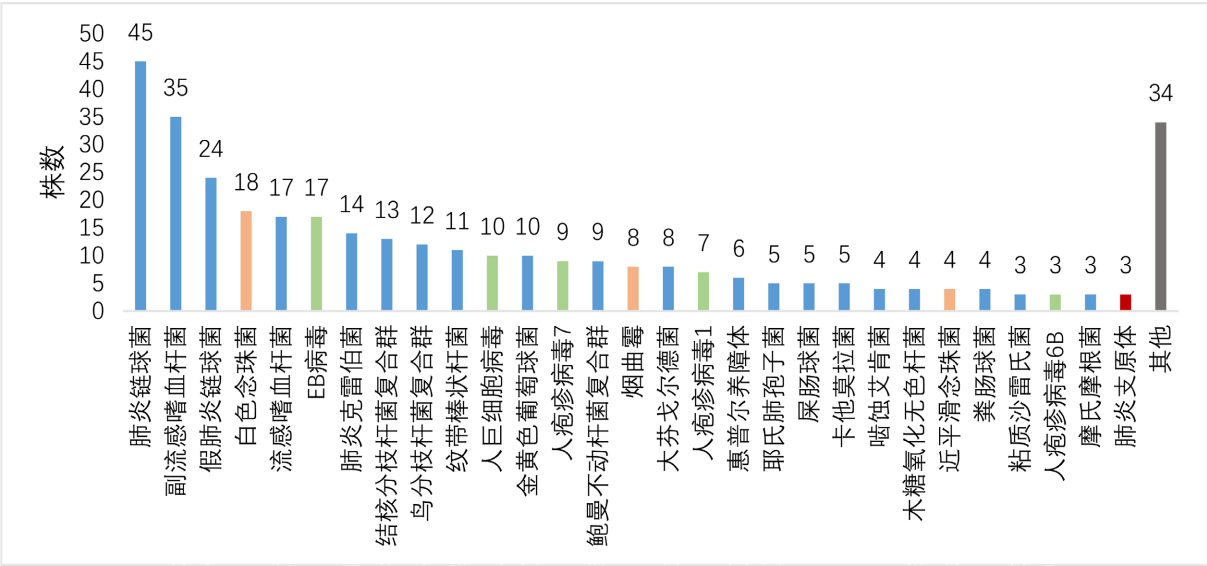


Figure 1. Distribution of BALF mNGS pathogens in patients with pulmonary infection

图 1. 肺部感染患者 BALF mNGS 病原体分布情况

3.5. 传统病原学微生物检出情况

从 104 例 BALF 标本中共检出微生物 47 株(19 种), 总阳性率为 34.62% (36/104)。其中包括细菌 24 株(14 种)、真菌 23 株(5 种)。检出的细菌包括结核分枝杆菌(6 株)、金黄色葡萄球菌(4 株)和铜绿假单胞菌(3 株)等。检出的真菌包括白假丝酵母菌(14 株)、曲霉菌(5 株)等。未检出病毒及非典型病原体。见图 2。

3.6. 入院前抗菌药物使用对检测方法的影响

在 104 例患者中, 91 例患者有院前使用抗菌药物史, 13 例患者院前未使用抗菌药物。91 例院前使用抗菌药物的患者中, mNGS 检测阳性 78 例(85.71%), 常规检测阳性 33 例(36.26%)。13 例院前未使用抗菌药物的患者中, mNGS 检测阳性 11 例(84.62%), 常规检测阳性 3 例(23.08%)。抗菌药物使用史在 mNGS 检测中差异无统计学意义($P > 0.05$), 而在传统病原学检测中差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

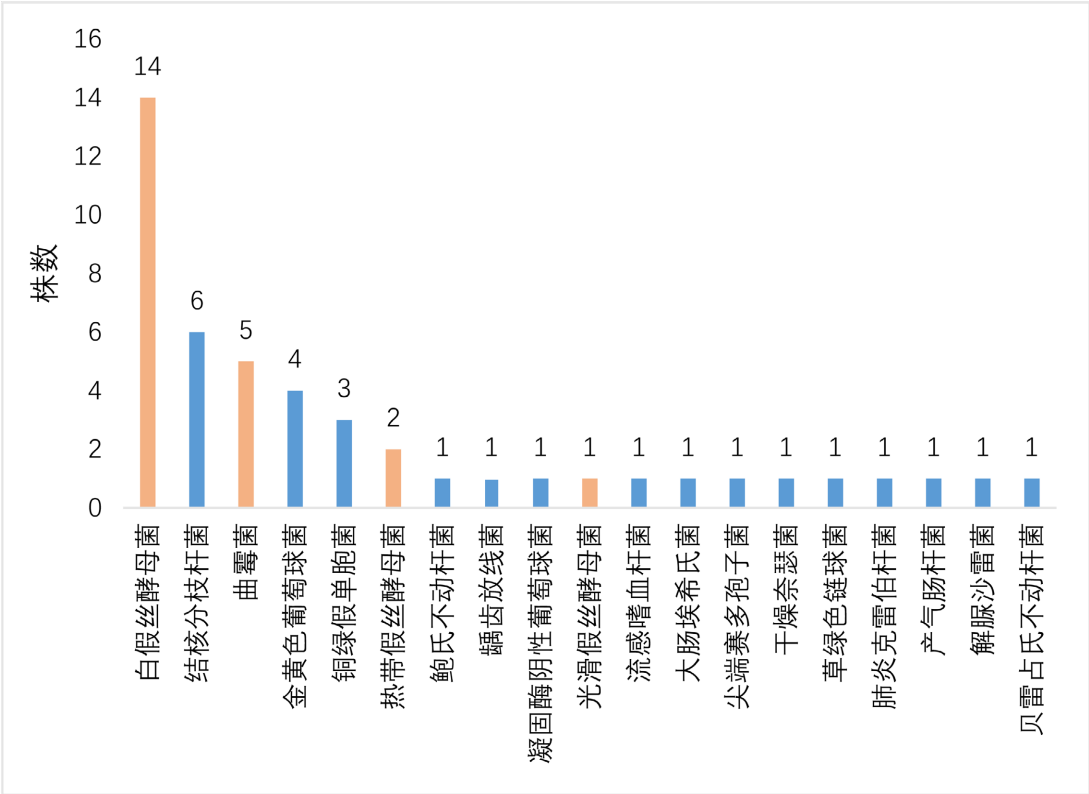


Figure 2. Traditional etiological detection of pathogen distribution in BALF of patients with pulmonary infection
图 2. 肺部感染患者 BALF 传统病原学检测病原体分布情况

Table 4. The influence of pre-hospital use of antibacterial drugs on the detection methods [n (%)]
表 4. 院前使用抗菌药物对检测方法的影响[n (%)]

	使用抗菌药物	未使用抗菌药物	P 值
mNGS 阳性	78 (85.71)	11 (84.61)	>0.05
传统病原学检测阳性	33 (36.26)	3 (23.06)	<0.05

4. 讨论

呼吸道感染作为全球公共卫生领域持续面临的重大挑战，其诊疗核心在于精准识别致病原，尤其在肺部感染这类高发病率、高死亡率的临床场景中，病原学诊断的准确性直接决定了抗感染治疗方案的有效性。当前临床实践中，众多病例因病原体未明导致初始经验性治疗失败，这不仅延长了患者的住院周期，更可能诱发多重耐药菌产生[8]。因此，建立高效的病原诊断体系十分重要。

本研究通过对比 104 例不明原因肺部感染患者的 BALF 样本检测结果，再次证实了 mNGS 技术相较于传统病原学检测方法的显著优势，包括更高的病原体检出率(85.58% vs 34.62%)、卓越的混合感染识别能力(23.07% vs 5.76%)以及更广泛的病原谱覆盖。然而，超越这些数据的简单比较，深入探讨其背后的原因、临床启示及本研究固有的局限性，对于正确理解与应用 mNGS 技术至关重要。

宏基因组二代测序技术高性能背后的核心原因在于其技术原理的根本性差异。传统培养方法依赖于病原体的可培养性和活性，而 mNGS 的核心原理是通过一次性获取样本中所有微生物(包括细菌、病毒、真菌等)的核酸序列，再与病原体数据库进行智能比对，最终精准识别感染病原体的种类[9]。这解释了为

何 mNGS 的阳性率几乎不受院前抗菌药物使用的影响—抗生素可以抑制细菌生长导致培养阴性, 但无法立即完全清除其核酸片段[10]。同样, 对于病毒、非典型病原体(如支原体)以及苛养菌(如肺炎链球菌), 传统方法或因需要特殊培养基、或因灵敏度低而易漏检, 而 mNGS 则能通过其无偏倚的测序策略有效识别[6][7]。目前 mNGS 在感染性疾病中的应用十分广泛, 除肺部感染外, 也普遍用于中枢神经系统感染、泌尿系统感染等[11][12]。近年来众多研究均表明 mNGS 在肺部感染中相较于传统病原体检测方法具有阳性率高、检测范围广、病原体检出数量及类型全面等诊断优势[13]-[16]。总而言之, mNGS 凭借其高通量、广覆盖、高精度、高效率等优势在肺部感染病原体检测中越来越受到重视。

mNGS 在肺部感染诊疗中虽具显著优势, 仍存在某些局限: (1) 技术成本壁垒: 单次检测费用较高, 且基层医疗机构普遍依赖第三方送检, 制约技术普及。(2) 致病性判读困境: 可检出样本中全部微生物核酸, 但无法区分致病菌、定植菌及环境污染物。研究显示约 15.7% 的阳性结果需临床排除定植干扰[17]。(3) 误差风险: 除了常见的标本污染可导致结果误差外, 胞内菌(如结核分枝杆菌)破壁效率不足也可致假阴性[18][19], 其次, 其自身的核酸数据库的完整性也会影响检测结果[20]。(4) 标准化缺失: mNGS 缺乏统一的阳性阈值标准(如序列数/基因组覆盖度), 最突出的问题在于缺乏公认的“金标准”。那些“仅 mNGS 阳性”的病例, 究竟代表的是突破性的真阳性发现, 还是潜在的假阳性(定植或污染), 这需要多学科会诊结合临床特征综合研判。这种“金标准缺失”是当前多数 mNGS 面临的重大挑战。

由于本研究为单中心回顾性设计, 样本量有限, 且仅分析了 BALF 样本, 存在信息和选择偏倚的风险, 此外, 部分患者院前已进行抗感染治疗, 这种情况可能导致病原体检出类型的差异性。未来的前瞻性、多中心、大样本研究, 并纳入多种标本同步检测, 将有助于更全面地评估 mNGS 的诊断价值。

综上所述, mNGS 的应用可以显著提高肺部感染的病原体检出率, 尤其是对于病毒及特殊病原体的检出具有重要意义, 有助于指导个体化治疗, 减少早期未明确病原体时经验性用药所致的耐药性。虽然该技术在病原体检测中展现出显著优势, 但其临床应用仍需审慎评估。总而言之, BALF mNGS 在肺部感染的诊断及治疗中有较高的可靠性及临床应用价值, 有望给临床及患者带来更大的获益。

伦理说明

本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(批准编号: QYFYWZLL30572)。

参考文献

- [1] Hu, Y., Han, Y., Yu, C., Guo, Y., Pei, P., Yang, L., et al. (2022) The Hospitalization Burden of All-Cause Pneumonia in China: A Population-Based Study, 2009-2017. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, 22, Article ID: 100443. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100443>
- [2] Tao, L.L., Hu, B.J., He, L.X., et al. (2012) Etiology and Antimicrobial Resistance of Community-Acquired Pneumonia in Adult Patients in China. *Chinese Medical Journal*, 125, 2967-2972. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.17.002>
- [3] 范火召, 王素萍, 赵启玉, 等. 社区获得性肺炎流行特征及病原学分布[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(7): 825-827.
- [4] Chen, S., Kang, Y., Li, D. and Li, Z. (2022) Diagnostic Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Detection of Pathogens in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Pulmonary Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 122, 867-873. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.054>
- [5] Hu, J.C. and Sethi, S. (2024) New Methods to Detect Bacterial or Viral Infections in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 18, 693-707. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2396413>
- [6] 倪月艳, 施毅, 苏欣. 宏基因组高通量测序在肺部感染诊疗中的应用研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022(2): 21.
- [7] Han, D., Li, Z., Li, R., Tan, P., Zhang, R. and Li, J. (2019) mNGS in Clinical Microbiology Laboratories: On the Road to Maturity. *Critical Reviews in Microbiology*, 45, 668-685. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2019.1681933>

-
- [8] van Duin, D. and Paterson, D.L. (2020) Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infectious Disease Clinics of North America*, **34**, 709-722. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>
- [9] Jia, X., Hu, L., Wu, M., Ling, Y., Wang, W., Lu, H., et al. (2021) A Streamlined Clinical Metagenomic Sequencing Protocol for Rapid Pathogen Identification. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4405. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83812-x>
- [10] Zhao, H., Zhao, Y., Yan, N., Wang, Y., Li, W., Zhao, J., et al. (2023) Metagenomic Next-Generation Sequencing of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Non-Severe and Severe Pneumonia Patients. *Journal of Microbiological Methods*, **215**, Article ID: 106848. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2023.106848>
- [11] Morsli, M., Boudet, A., Kerharo, Q., Stephan, R., Salipante, F., Dunyach-Remy, C., et al. (2022) Real-Time Metagenomics-Based Diagnosis of Community-Acquired Meningitis: A Prospective Series, Southern France. *eBioMedicine*, **84**, Article ID: 104247. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104247>
- [12] Jia, K., Huang, S., Shen, C., Li, H., Zhang, Z., Wang, L., et al. (2023) Enhancing Urinary Tract Infection Diagnosis for Negative Culture Patients with Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1119020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1119020>
- [13] Li, Y., Sun, B., Tang, X., Liu, Y., He, H., Li, X., et al. (2019) Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Bronchoalveolar Lavage Diagnostics in Critically Ill Patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**, 369-374. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03734-5>
- [14] Chen, Y., Feng, W., Ye, K., Guo, L., Xia, H., Guan, Y., et al. (2021) Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Pulmonary Infectious Pathogens from Bronchoalveolar Lavage Samples. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 541092. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.541092>
- [15] Xu, S., Tian, Q., Tian, Y., Feng, J., Zhao, J. and Yin, X. (2021) Detection of Infectious Pathogens Located in the Peripheral Lung Field by Metagenomic Next-Generation Sequencing Combined with Virtual Bronchoscopic Navigation. *Chinese Medical Journal*, **134**, 362-364. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001339>
- [16] Xie, Y., Du, J., Jin, W., Teng, X., Cheng, R., Huang, P., et al. (2019) Next Generation Sequencing for Diagnosis of Severe Pneumonia: China, 2010-2018. *Journal of Infection*, **78**, 158-169. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.09.004>
- [17] Diao, Z., Han, D., Zhang, R. and Li, J. (2022) Metagenomics Next-Generation Sequencing Tests Take the Stage in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Journal of Advanced Research*, **38**, 201-212. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.012>
- [18] Dulanto Chiang, A. and Dekker, J.P. (2019) From the Pipeline to the Bedside: Advances and Challenges in Clinical Metagenomics. *The Journal of Infectious Diseases*, **221**, S331-S340. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz151>
- [19] Zheng, Y., Qiu, X., Wang, T. and Zhang, J. (2021) The Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing in Lower Respiratory Tract Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 694756. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.694756>
- [20] Filkins, L.M., Bryson, A.L., Miller, S.A. and Mitchell, S.L. (2020) Navigating Clinical Utilization of Direct-from-Specimen Metagenomic Pathogen Detection: Clinical Applications, Limitations, and Testing Recommendations. *Clinical Chemistry*, **66**, 1381-1395. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa183>