

肺泡灌洗液宏基因组新一代测序在成人下呼吸道感染中的应用

张泽丽, 魏桂莲*

大同市第五人民医院呼吸与危重症医学科, 山西 大同

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘要

目的: 评估下呼吸道感染患者肺泡灌洗液宏基因组新一代测序(mNGS)和常规微生物检测的阳性率和临床诊断的一致性。方法: 研究对象为92例在我院治疗的下呼吸道感染患者。所有患者均接受了肺泡灌洗液mNGS检测以及常规微生物检测。通过对mNGS及常规方法检测结果的分析, 比较不同检测方法的阳性率及检测结果一致性等指标。结果: mNGS在85个样本中鉴定出病原体, 而常规微生物检测在54个样本中检测到病原体。mNGS总体阳性率显著高于常规微生物检测(92.4% vs. 58.7%, $P < 0.001$)。mNGS的阳性符合率和阴性符合率均显著高于常规微生物检测(95.3% vs. 53.7%, $P < 0.001$; 85.7% vs. 7.9%, $P < 0.001$)。结论: 肺泡灌洗液mNGS技术的应用显著提高了呼吸道感染患者病原体的检出率, 为临床提供了一种快速、全面的病原体检测方法。

关键词

下呼吸道感染, 肺泡灌洗液, 宏基因组新一代测序, 成人

Application of Next-Generation Metagenomic Sequencing of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Adult Lower Respiratory Tract Infection

Zeli Zhang, Guilian Wei*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth People's Hospital of Datong, Datong Shanxi

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张泽丽, 魏桂莲. 肺泡灌洗液宏基因组新一代测序在成人下呼吸道感染中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 496-500. DOI: 10.12677/acm.2025.15113122

Abstract

Objective: To evaluate the consistency between the positivity rate and clinical diagnosis of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and routine microbiological testing in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lower respiratory tract infections. **Methods:** The research subjects are 92 patients with lower respiratory tract infections treated in our hospital. All patients underwent mNGS testing in bronchoalveolar lavage fluid and routine microbiological testing. By analyzing the detection results of mNGS and conventional methods, compare the positivity rate and consistency of detection results of different detection methods. **Results:** mNGS identified pathogens in 85 samples, while conventional microbiological testing detected pathogens in 54 samples. The overall positivity rate of mNGS was significantly higher than that of conventional microbiological testing (92.4% vs. 58.7%, $P < 0.001$). The positive and negative agreement rates of mNGS were significantly higher than those of conventional microbiological testing (95.3% vs. 53.7%, $P < 0.001$; 85.7% vs. 7.9%, $P < 0.001$). **Conclusion:** The application of mNGS technology in bronchoalveolar lavage fluid significantly improves the detection rate of pathogens in patients with respiratory infections, providing a rapid and comprehensive pathogen detection method for clinical practice.

Keywords

Lower Respiratory Tract Infection, Bronchoalveolar Lavage Fluid, Next Generation Sequencing of Metagenomics, Adult

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

下呼吸道感染是临床常见的呼吸系统疾病。包括一系列影响喉部以下呼吸道的感染,主要涵盖肺炎、毛细支气管炎、支气管扩张症急性加重以及慢性阻塞性肺病加重。这些疾病通常由病毒、细菌和真菌等病原体引起[1]。一项前瞻性研究招募了 3104 名患有下呼吸道感染成年人,在 59%的病例中检测到了病原体:其中 11%的病例仅由细菌病原体引起,38%仅由病毒病原体引起,而 10%则为细菌与病毒的合并感染[2]。下呼吸道感染治疗通常依赖于广谱抗生素,这一做法导致了抗生素耐药性增加,并引发了对新诊断策略的迫切需求。

目前依赖的常规微生物检测方法缺乏特异性。而宏基因组新一代测序(Metagenomic Next-Generation Sequencing, mNGS)已成为一种能够快速准确诊断复杂和严重肺部感染的变革性技术[3]。mNGS 技术正日益广泛应用于病原体的识别,能够实现对病毒、细菌、真菌、寄生虫及非典型微生物的全面检测。特别是在罕见和新兴病原体的检测方面,其优势尤为显著。此外,该技术适用于多种标本类型,包括血液、痰液以及支气管肺泡灌洗液等[4]。本研究回顾性地分析成人下呼吸道感染肺泡灌洗液 mNGS 检测和常规微生物检测的阳性率和临床诊断的一致性,从而为 mNGS 临床应用提供依据。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

本研究为回顾性研究。研究对象为 2022 年 1 月至 2024 年 12 月在大同市第五人民医院治疗的 92 例

下呼吸道感染患者。入选标准: (1) 临床症状为以咳嗽为主要特征, 伴有至少一种其他下呼吸道症状, 如咳嗽、呼吸困难、喘息或胸痛/不适等, 实验室检测及肺部影像学均证实; (2) 患者年龄 ≥ 18 岁; (3) 接受支气管镜检查 and mNGS。排除标准: (1) 严重肝、肾疾病患者; (2) 肿瘤患者; (3) 血液系统疾病; (4) 长期服用免疫抑制剂或糖皮质激素患者。本研究获得大同市第五人民医院伦理委员会批准(审批号: 2022008)。患者或其家属均签署知情同意书。

2.2. 数据收集

收集所有患者年龄、性别、病史、临床症状、血常规、生化炎症标志物、放射学检测、临床诊断、用药细节、机械通气持续时间和住院时间等数据。根据微生物学、实验室和临床数据确定了引起感染的病原体。

2.3. 标本收集

通过纤维支气管镜从患者身上采集支气管肺泡灌洗液样本。一旦支气管镜定位在目标支气管段或远端开口处, 通过手术通道快速注射无菌生理盐水。注射生理盐水后, 立即在负压下(建议低于 100 mmHg)进行适当的抽吸, 以收集支气管肺泡灌洗液。收集的液体包括支气管末梢和肺泡的约 10 mL 分泌物。中间部分样本送去进行病原体的微生物检测。

2.4. 致病微生物检测

支气管肺泡灌洗液常规检测: 根据国家临床检验操作规程, 对采集的样本进行致病微生物的检测。支气管肺泡灌洗液 mNGS 检测: 采用天津华大医学检验所的高通量测序技术, 对气管肺泡灌洗液中的致病微生物进行全面分析与检测。通过与数据库中的核酸序列比对, 进一步确认可疑致病微生物的种类。

2.5. 统计学方法

使用 SPSS 22 统计包进行数据分析。计数资料以百分比方式表示, 统计比较使用 χ^2 检验。P < 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象一般特征

在 92 例下呼吸道感染患者中, 50 例患者为男性, 42 例患者为女性。平均年龄为(53.0 $\pm$ 6.3)岁。其中 7 例患者伴有糖尿病, 14 例患者伴有高血压, 6 例患者有冠状动脉疾病, 5 例患者有手术史。最常见的临床症状包括咳嗽(69 例)、发热(55 例)和咳痰(35 例)。7 例患者有低钠血症。平均白细胞计数为(6.9 $\pm$ 0.7) $\times 10^9/L$, 平均 C 反应蛋白为(20.1 $\pm$ 2.4) mg/L。13 例患者进行机械通气。平均住院时间为(9.0 $\pm$ 1.1) d。经过治疗, 79 例患者症状改善; 10 例患者没有改善; 3 例患者死亡。

3.2. 下呼吸道感染的特征

在 92 例患者中, 有 82 例患者检测到下呼吸道感染的证据, 包括 18 例患者细菌感染、12 例支原体感染、4 例分枝杆菌感染、4 例真菌感染、3 例病毒感染和 41 例混合感染。最常见的混合感染类型是细菌病毒真菌, 其次是细菌病毒、细菌真菌和支原体病毒。其中肺炎支原体(n = 25)、铜绿假单胞菌(n = 13)、结核分枝杆菌复合体(n = 10)、流感嗜血杆菌(n = 9)、肺炎克雷伯菌(n = 8)、肺炎链球菌(n = 8)是最常见的细菌。人 γ -疱疹病毒 4 型(n = 12)、人 α -疱疹病毒 1 型(n = 8)、人 β -疱疹病毒 5 型(n = 5)、人乳腺腺病毒(n = 4)是最常检测到的病毒。

3.3. mNGS 和常规微生物检测鉴定病原体性能

mNGS 在 85 个样本中鉴定出病原体, 而常规微生物检测在 54 个样本中检测到病原体。mNGS 总体阳性率显著高于常规微生物检测(92.4% vs. 58.7%, $P < 0.001$)。mNGS 的阳性符合率和阴性符合率均显著高于常规微生物检测(95.3% vs. 53.7%, $P < 0.001$; 85.7% vs. 7.9%, $P < 0.001$) (表 1)。

Table 1. Comparison of diagnostic performance between mNGS and conventional microbial testing

表 1. mNGS 和常规微生物检测诊断性能比较

参数	mNGS 检测	常规微生物检测	P 值
阳性, n (%)	85 (85/92, 92.4%)	54 (54/92, 58.7%)	<0.001
阳性符合率, n (%)	81 (81/85, 95.3%)	29 (29/54, 53.7%)	<0.001
阴性, n (%)	7 (7/92, 7.6%)	38 (38/92, 41.3%)	<0.001
阴性符合率, n (%)	6 (6/7, 85.7%)	3 (3/38, 7.9%)	<0.001

4. 讨论

在全球范围内, 下呼吸道感染是死亡的主要原因之一, 尤其是在老年人中, 有证据表明, 在许多地区, 下呼吸道感染发病率呈上升趋势[5]。在这项研究中, 结果强调了 mNGS 和常规微生物检测在识别下呼吸道感染患者病原体方面的诊断准确性存在显著差异。

仅凭临床、放射学和流行病学数据无法评估常规微生物检测的病因诊断[6]。新诊断技术的可用性、mNGS 的最新出现可能会影响下呼吸道感染管理的诊断和治疗。如多队列研究所示, mNGS 在下呼吸道感染样本中的检测灵敏度为 82.86%~97.54%, 优于常规微生物检测[7]。如本研究所示, 我们的结果与之前的研究基本一致, 在下呼吸道感染中观察到 mNGS 的性能比常规微生物检测好得多。这些发现突显了 mNGS 在临床样本中全面识别多种病原体的能力, 从而提高了诊断准确性。然而, 本研究中的常规检测方法对于检测所有病原体并不是特别全面, 一些患者只检测到特定类型的病原体, 这可能是常规检测方法产生低诊断性能的原因。

根据之前的研究, 成人下呼吸道感染中最常见的病原体是铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、结核分枝杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷氏菌、支原体肺炎、白色念珠菌、曲霉属、流感病毒、人类疱疹病毒 4 型病毒和巨细胞病毒等[8]。正如先前研究所预期的那样, mNGS 是一种检测混合性肺部感染中病原体有前景的技术, 特别是对于更容易受到混合感染的重症监护室患者[9]。在本研究中, mNGS 在混合感染的诊断中显示出巨大的潜力。细菌 - 病毒 - 真菌混合感染、细菌 - 病毒混合感染最为常见, 支原体 - 病毒混合的感染频率也较高, 这些发现与之前报道的略有不同[10]。事实上, 混合感染患者更容易患上需要更多重症监护的严重疾病[11]。然而, 在我们的研究中, 我们没有看到类似的结果, 可能是因为肺炎支原体合并感染的比例很高。尽管 mNGS 具有上述优点, 但它也有一些临床医生需要注意的局限性。由于大量微生物在人类肺部环境中定植, mNGS 的高灵敏度往往无法区分定植细菌和感染性病原体。例如, 在这项研究中, mNGS 检测到某些念珠菌和疱疹病毒。在正常情况下, 我们认为这些微生物是非致病性的, mNGS 被认为是假阳性。然而, 对于重症和免疫功能低下的患者, 并不直接排除这些微生物致病的可能性。如果患者临床症状与这些微生物相匹配, 并且靶向抗生素治疗导致症状缓解, 我们认为它们是致病性的, mNGS 被认为是真阳性。因此, 我们认为 mNGS 报告结果需要临床医生结合各种因素进行评估, 包括临床表现、影像学结果和治疗反应。

本研究具有一定的局限性。首先, 这是一项单中心回顾性研究, 样本数量较少。其次, 由于非感染

性患者数量相对较少, mNGS 的特异性需要进一步研究。最后, mNGS 鉴定的病原体随后没有进行验证, 这可能导致临床意义不准确。

总之, 本研究结果表明, 肺泡灌洗液的 mNGS 检测能够有效地识别病原体, 使其成为一种有前景的微生物检测技术。因此, 我们建议在下呼吸道感染患者中尽早应用肺泡灌洗液-mNGS。

基金项目

大同市重点研发计划项目(2022044)。

参考文献

- [1] 夏宇, 考吾沙尔·巴合提江. 应用宏基因组二代测序技术分析慢性阻塞性肺疾病患者合并下呼吸道感染的 BALF 中微生物群落分布和载量[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2024, 23(6): 414-422.
- [2] Ieven, M., Coenen, S., Loens, K., Lammens, C., Coenjaerts, F., Vanderstraeten, A., *et al.* (2018) Aetiology of Lower Respiratory Tract Infection in Adults in Primary Care: A Prospective Study in 11 European Countries. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, 1158-1163. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.004>
- [3] 王英盼, 厉银平. mNGS 在肺部感染病原学中的诊断价值及应用分析[J]. 中国医学工程, 2024, 32(4): 25-28.
- [4] 李加雄, 金晓菲, 卢惠伦. 宏基因组测序技术(mNGS)对肺泡灌洗液病原的诊断价值[J]. 当代医药论丛, 2024, 22(4): 116-120.
- [5] Collaborators GBD 2015 LRI (2017) Estimates of the Global, Regional, and National Morbidity, Mortality, and Aetiologies of Lower Respiratory Infections in 195 Countries, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**, 909-948.
- [6] 任小宏, 代继宏. 宏基因二代测序技术在支气管肺泡灌洗液病原检测中的临床应用[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(7): 1046-1050.
- [7] 方莉, 张建勇. 支气管肺泡灌洗液 mNGS 在 79 例疑似社区获得性肺炎患者病原学诊断中的应用[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(3): 278-285.
- [8] 金向红, 黄向韵, 陈鲜宝, 等. 宏基因靶向三代测序在下呼吸道感染病原体检测的诊断效能和临床价值[J]. 浙江临床医学, 2024, 26(6): 807-809.
- [9] Zhou, J., Ding, W., Liu, Y., Gao, Y., Xu, L., Geng, R., *et al.* (2022) Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pulmonary Infection in Intensive Care Unit and Non-Intensive Care Unit Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 929856. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.929856>
- [10] Jin, X., Li, J., Shao, M., Lv, X., Ji, N., Zhu, Y., *et al.* (2022) Improving Suspected Pulmonary Infection Diagnosis by Bronchoalveolar Lavage Fluid Metagenomic Next-Generation Sequencing: A Multicenter Retrospective Study. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0247321. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02473-21>
- [11] 章正浩, 叶珂雯, 阮四维. 2020-2023 年浙江省绍兴市老年急性上呼吸道感染患者病原学流行特征[J]. 上海预防医学, 2024, 36(9): 854-857.