

宏基因组二代测序技术在结核性脑膜炎诊断中的应用并文献复习

周慧敏¹, 李佳琪¹, 刘晓伟², 孔敏³, 田艳君³, 胡小行⁴, 江利青^{3,4*}

¹济宁医学院医学影像与检验学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院重症医学科, 山东 济宁

³济宁医学院医学检验所, 山东 济宁

⁴济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月30日; 发布日期: 2026年8月7日

摘要

目的: 探讨宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)在结核性脑膜炎(tubercular meningitis, TBM)诊断中的应用价值。方法: 回顾性分析2022年3月20日济宁医学院附属医院神经内科收治的一例TBM患者的临床资料以及2024年8月3日济宁医学院附属医院消化内科收治的一例TBM患者的临床资料, 总结mNGS在TBM诊断中的应用并进行文献复习。结果: 病例1: 患者女性, 57岁, 因“头疼5天”入院。最初症状为全头部胀痛, 尤其是双眼眶部, 伴有发热。在初步检查中, 发现患者的C反应蛋白、甘油三酯、葡萄糖、钾、钠和氯等指标异常。患者入院后, 头痛持续, 伴有恶心、呕吐, 饮食和睡眠受到影响。脑脊液生化及常规显示脑脊液蛋白质增多, 糖及氯化物降低, 以及单核细胞比例升高, 提示中枢神经系统感染的可能, 结合患者弟弟有肺结核病史的信息, 医生考虑结核性脑膜炎的可能。最终, 脑脊液mNGS结果证实了结核分枝杆菌复合群的存在, 该患者确诊为TBM。病例2: 患者女性, 66岁, 因“发热、纳差、恶心半月余”入院。最初表现为发热、纳差、恶心等症状, 随后被诊断为中枢神经系统感染, 疑似病毒性脑膜炎。治疗过程中, 患者接受了多种药物治疗, 包括抗病毒、改善脑代谢、补钠、保肝和抑酸护胃的药物。然而, 患者的症状并未完全缓解, 头痛、恶心持续存在, 且在治疗过程中出现了低钠、低钾等电解质紊乱。最终, 通过脑脊液行mNGS, 确诊为TBM。结论: mNGS对TBM的诊断具有良好的特异性, 敏感性有待进一步提升。在协助临床医生诊断具有挑战性的TBM时, mNGS有着巨大的潜力, 但其高成本仍然是主要限制因素。

关键词

宏基因组二代测序, 结核性脑膜炎

*通讯作者。

Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing in TBM Diagnosis and Literature Review

Huimin Zhou¹, Jiaqi Li¹, Xiaowei Liu², Min Kong³, Yanjun Tian³, Xiaohang Hu⁴, Liqing Jiang^{3,4,*}

¹College of Medical Imaging and Laboratory, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Institute of Medical Laboratory, Jining Medical University, Jining Shandong

⁴Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: July 6, 2026; accepted: July 30, 2026; published: August 7, 2026

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic utility of metagenomics next-generation sequencing (mNGS) in tubercular meningitis (TBM). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of a TBM case admitted to the Department of Neurology at the Affiliated Hospital of Jining Medical University on March 20, 2022, and another TBM case admitted to the Department of Gastroenterology at the same institution on August 3, 2024. This analysis aimed to evaluate the application of mNGS in diagnosing TBM and included a comprehensive review of the relevant literature. **Case 1** involves a 57-year-old female patient presenting with a “5-day history of headache”. The initial clinical manifestations included generalized head swelling and pain, with a particular emphasis on the orbital regions of both eyes, accompanied by fever. Upon initial evaluation, laboratory tests revealed abnormalities in C-reactive protein, triglycerides, glucose, potassium, sodium, and chloride levels. Following hospital admission, the patient continued to experience persistent headaches, along with nausea and vomiting, which adversely affected her dietary intake and sleep patterns. Cerebrospinal fluid biochemistry and routine examination showed increased cerebrospinal fluid proteins, decreased sugar and chloride, and increased monocyte ratio, suggesting the possibility of a central nervous system infection. Combined with the information that the patient’s younger brother had a history of tuberculosis, the physician considered the possibility of tuberculous meningitis. Ultimately, CSF mNGS results confirmed the presence of *Mycobacterium tuberculosis complex*, and the patient was diagnosed with TBM. **Case 2:** The patient was a 66-year-old woman who was admitted to the hospital with “fever, loss of appetite, and nausea for more than half a month”. She initially presented with fever, anorexia, and nausea, and was subsequently diagnosed with a central nervous system infection suspected to be viral meningitis. In the course of treatment, the patient received a variety of medications, including antivirals, cerebral metabolic enhancers, sodium supplementation, hepatoprotectants, and gastric acid suppressants. However, the patient’s symptoms did not completely resolve, with persistent headaches and nausea, and electrolyte disturbances such as low sodium and potassium developed over the course of treatment. Finally, the diagnosis of TBM was confirmed by cerebrospinal fluid mNGS. **Conclusions:** mNGS has good specificity for the diagnosis of TBM, with sensitivity to be further improved. The mNGS has great potential to assist clinicians in the diagnosis of challenging TBM, but its high cost remains a major limiting factor.

Keywords

Metagenomics Next-Generation Sequencing (mNGS), Tubercular Meningitis (TBM)

Copyright © 2026 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

结核性脑膜炎(tubercular meningitis, TBM)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的脑膜和脊髓膜的弥漫性非化脓性炎症性疾病,也可侵及脑实质和脑血管。TBM 是最具破坏性的结核病形式,可导致高致残率和死亡率[1]。其起病隐匿,临床表现缺乏特异性。它可以通过传统的检测脑脊液中 MTB 的方法为诊断提供依据,但由于脑脊液中 MTB 的负荷低,常规 MTB 测定的检出率不高,从而影响早期诊断[2]。而且诊断 TBM 通常需要结合全面的病史、体格检查以及影像学、微生物学和分子学检查等结果,即使掌握信息充分,诊断也通常存在不确定性[3]。近年来,对脑脊液组织中提取的 RNA 和 DNA 进行 mNGS 已成为诊断神经系统感染的新策略,与涂片抗酸染色镜检(AFB)染色、聚合酶链式反应(PCR)等相比,mNGS 在检测中识别低丰度的 MTB 更敏感[4]。现报道 2 例通过 mNGS 确诊 TBM 的患者,本文主要对其临床表现及诊断过程进行分析,并复习相关文献,为 TBM 的早期临床诊断积累更多的经验。

2. 病历资料

病例 1: 患者女性, 57 岁, 因“头疼 5 天”于 2022 年 3 月 20 日就诊于济宁医学院附属医院神经内科。患者 5 天前无明显诱因出现头痛, 为全头部胀痛, 以双眼眶部为著, 起初为阵发性, 后进展为持续性, 伴低热, 体温最高达 37.5℃, 既往“高血压病”病史 10 余年, 最高血压不详, 未药物治疗, 否认冠心病、糖尿病、脑梗死病史。患者于 2022-03-19 在当地医院检查结果如下: C 反应蛋白: 8.1 mg/L; 生化全项: 甘油三酯 2.65 mmol/L, 葡萄糖 6.87 mmol/L, 钾 3.18 mmol/L, 钠 133.0 mmol/L, 氯 95.0 mmol/L; 糖类抗原 153: 41.8 IU/L; 甲功七项: T3 0.95 nmol/L, FT3 3.03 pmol/L。另外, 血常规、尿常规、肝功、肾功、心肌酶、凝血常规、D-二聚体、甲胎蛋白、CEA、CA724、CA125、CA199、SCC 均未见异常。患者于 2022-03-20 住院, 住院后于 2022-03-21 仍诉头痛, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 饮食、睡眠欠佳, 疼痛评分 3 分, 查体未见明显异常, 遂行血常规、病原学及腰椎穿刺留取脑脊液检查, 结果显示异常指标: 血钾 3.47 mmol/L, 血钠 133 mmol/L, 血钙 2.09 mmol/L; 血常规示单核细胞比例 12.30%, 降钙素原 0.069 ng/mL, EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体 615 U/mL; 行腰穿测脑压为 250 mmH₂O (甘露醇静滴 2 h 后), 脑脊液常规检查: 潘氏试验阳性(1+), 白细胞 200 × 10⁶/L, 多个核细胞百分比 5%, 单个核细胞百分比 95%; 脑脊液生化分析: 乳酸脱氢酶 54 U/L, 葡萄糖 2.15 mmol/L, 氯 109 mmol/L, 脑脊液蛋白 2.21 g/L; 脑脊液特定蛋白组合: 脑脊液免疫球蛋白 A 38.60 mg/L, 脑脊液免疫球蛋白 G 213.00 mg/L, 脑脊液免疫球蛋白 M 13.80 mg/L, 脑脊液微量白蛋白 1470.00 mg/L。病原学检查显示血结核杆菌抗体测定、呼吸道合胞病毒抗体测定 IgM、布氏杆菌凝集试验阴性; 痰液抗酸杆菌 + 真菌 + 细菌 + 新型隐球菌涂片检查、浓缩集菌抗酸菌检测等检查未见异常(见表 1)。患者低钾低钠低氯血症, 考虑与进食差有关, 予以静脉补液纠正电解质紊乱, 脑脊液分析提示蛋白质增多, 糖及氯化物降低, 并追问患者病史, 得知其弟弟有肺结核病史, 曾规律抗结核治疗, 结合颅脑 MRI 增强检查结果, 遂考虑患者 TBM 不排除, 加用

利福平胶囊、吡嗪酰胺片、盐酸乙胺丁醇片、异烟肼抗结核治疗，并加做 mNGS 以进一步指导治疗。2022-03-23 患者诉头痛较前加重，患者自行出院，向上级医院进一步咨询诊治，出院诊断为 TBM 可能。2022-03-24 脑脊液 mNGS 结果显示检测到 MTB 复合群，序列数为 1，符合 TBM 的诊断(图 1)。该样本测序数据及病理理论灵敏度见图 2。将获得的碱基序列提交到 NCBI 进行 Blast 分析，结果显示，该序列与数据库中结核杆菌 13 号染色体核苷酸序列有 97.62%的相似性(图 3)。

Table 1. Summary of etiological test results for Case 1
表 1. 病例 1 病原学检测结果汇总

检测方法	血结核杆菌抗体测定	呼吸道合胞病毒抗体测定	布氏杆菌凝集试验	浓缩集菌抗酸菌检测	痰涂片检查	mNGS
结果	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性

种复合群			种		
中文名	拉丁文名	检出序列数 ^b	中文名	拉丁文名	检出序列数 ^b
结核分枝杆菌复合群	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	1	-	-	-

检出序列数 b：指在属/种水平上检测到的该微生物的严格比对的序列数目。

Figure 1. List of *Mycobacterium tuberculosis complex* detected in Case 1
图 1. 病例 1 检出结核分枝杆菌复合群列表

检出总序列数	样本单位体积人 (6GB) 细胞含 量 (cells /mL)	细菌 (4MB) 理论灵敏度 (copies/mL)	真菌 (100MB) 理论灵敏度 (copies/mL)	病毒 (10KB) 理论灵敏度 (copies/mL)	寄生虫 (1GB) 理论灵敏度 (copies/mL)	内参检出 (是/否)
25,283,754	3.8E+04	2.0E+00	1.0E+00	9.6E+02	1.0E+00	是

Figure 2. Sequencing data and pathogen theoretical sensitivity of the sample from Case 1
图 2. 病例 1 样本测序数据及病理理论灵敏度

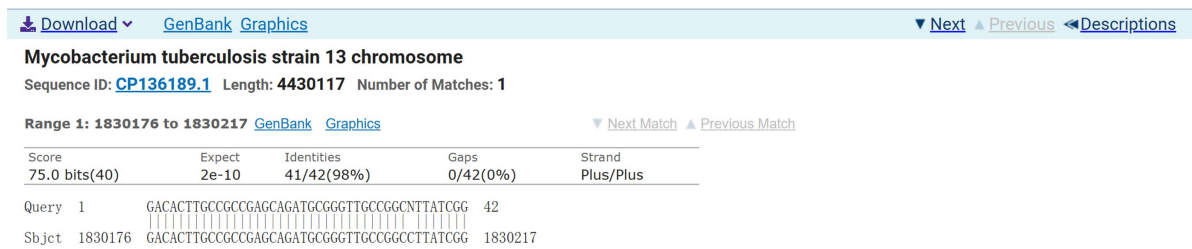


Figure 3. Blast analysis results of the base sequence in Case 1
图 3. 病例 1 碱基序列 Blast 分析结果

病例 2：患者女性，66 岁，因“发热、纳差、恶心半月余”于 2024 年 8 月 3 日就诊于济宁医学院附属医院消化内科并收入院。患者入院半月余前无明显诱因出现发热，体温最高 38.7℃，伴纳差、恶

心、呕吐，呕吐物为胃内容物，伴有头痛、头晕，曾于半月前就诊于济宁医学院附属医院神经外科，完善颅脑 MR，予“头痛宁胶囊”治疗，上述症状仍不缓解。后急就诊于当地三甲医院，完善胸腹部 CT，提示“间质性肺炎”，入院后予以“抗感染、抗病毒、护胃、止痛”药物治疗，具体不详，经治疗肺炎好转后办理出院。出院后患者仍进食差，恶心、呕吐，伴有头痛、头晕，自觉恶心、呕吐与头痛无关，无腹痛、腹泻，无反酸、烧心，无胸痛、心慌。入院后给予头孢他啶抗感染、康复新液促进黏膜修复、托烷司琼止吐、奥美拉唑钠抑酸护胃、补液治疗。用药后患者仍感恶心头痛，未再呕吐，无头晕，饮食差。入院后完善相关辅助检查，部分异常指标显示：颅脑 MRI 平扫显示脑内多发腔隙性梗死灶、变性灶；钾、钠、氯、二氧化碳结合力：钠 125 mmol/L，氯 89 mmol/L；肝功 + 血糖：丙氨酸氨基转移酶 56.3 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 46 U/L，总蛋白 63.8 g/L，葡萄糖 13.96 mmol/L；血浆降钙素原、超敏 C 反应蛋白测定、血常规、血钙测定(比色法)、血肌酐 + 尿素氮 + 尿酸未见明显异常。患者于 2024-08-04 行颅脑 MRI 增强扫描：1. 双侧大、小脑半球多发脑沟内线状高信号：考虑脑膜炎，请结合临床及脑脊液检查；2. 脑内多发腔隙性梗死灶、变性灶。神经内科会诊诊断：中枢神经系统感染？后转神经内科治疗。转入后给予注射用阿昔洛韦抗病毒，吡拉西坦注射液改善脑代谢，10%氯化钠注射液补钠，水飞蓟宾葡甲胺片保肝，雷贝拉唑钠肠溶片抑酸护胃等治疗，并行腰椎穿刺留取脑脊液行脑脊液常规、生化及 mNGS 检测，脑脊液常规检查：潘氏试验阳性(1+)，白细胞 $190 \times 10^6/L$ ，单个核细胞百分比 93%；脑脊液生化分析：乳酸脱氢酶 51 U/L，氯 107 mmol/L，腺苷脱氨酶 8.6 U/L，脑脊液蛋白 2.12 g/L。2024-08-05 患者仍感头痛、恶心，未再呕吐，饮食差。由于结果显示脑脊液生化及常规显示脑脊液白细胞数增高，单核细胞为著，蛋白高，考虑病毒性脑膜炎可能性大，嘱继续抗病毒感染。2024-08-07 患者意识状态差，询问患者近期进食差，给予急查钾 + 钠 + 氯二氧化碳：钾 3.20 mmol/L，钠 117 mmol/L，氯 83 mmol/L；考虑低钠导致，补钠，低钾补钾，为排除脑梗死急查颅脑 MR，未见新近脑梗死，mNGS 回示结核检出 6 条，相对丰度 0.14%，但同批次有高序列结核的检出建议复查(图 4(a))。2024-08-08 为复查脑脊液再次行腰椎穿刺，患者糖低白细胞较前升高，细菌或结核感染不能除外，之后脑脊液 mNGS 检查显示检出 MTB 复合群 3 条，相对丰度为 0.01%(图 4(b))，该样本测序数据及病原理论灵敏度见图 5。根据患者临床表现及 mNGS 结果，患者 TBM 诊断明确，转传染病医院继续治疗。将获得的碱基序列提交到 NCBI 进行 Blast 分析，结果显示，该序列与数据库中结核杆菌 13 号染色体核苷酸序列有 100%的相似性(图 6)。

种复合群				种				相对丰度			
名称		检出序列数		名称		检出序列数		名称		检出序列数	
结核分枝杆菌复合群		6		-		-		-		-	
Mycobacterium tuberculosis complex										0.14%	

(a)

种复合群				种				相对丰度			
名称		检出序列数		名称		检出序列数		名称		检出序列数	
结核分枝杆菌复合群		3		-		-		-		-	
Mycobacterium tuberculosis complex										0.01%	

(b)

Figure 4. mNGS results of cerebrospinal fluid in Case 2. (a) CSF mNGS results on August 6; (b) Repeat CSF mNGS results on August 8

图 4. 病例 2 脑脊液 mNGS 结果。(a) 8 月 6 日脑脊液 mNGS 结果；(b) 8 月 8 日复查脑脊液 mNGS 结果

检出总序列数	样本单位体积人 (6GB) 细胞含量 (cells/mL)	细菌 (4MB) 理论灵敏度 (copies/mL)	真菌 (100MB) 理论灵敏度 (copies/mL)	病毒 (10KB) 理论灵敏度 (copies/mL)	寄生虫 (1GB) 理论灵敏度 (copies/mL)	内参检出 (是/否)
76,596,687	4.3E+04	1.0E+00	1.0E+00	3.3E+02	1.0E+00	是

Figure 5. Sequencing data and pathogen theoretical sensitivity of the sample from Case 2

图 5. 病例 2 样本测序数据及病原理论灵敏度

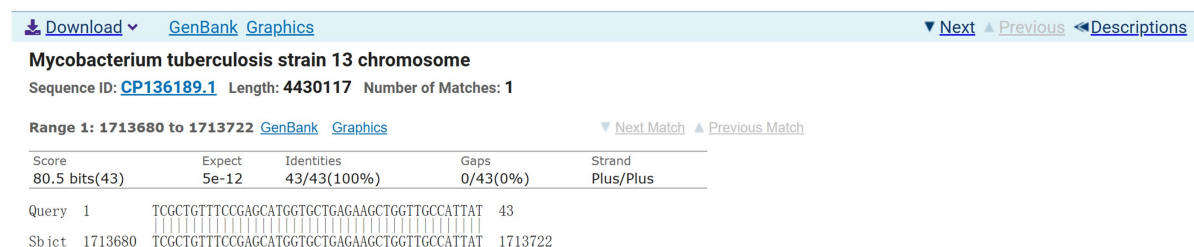


Figure 6. Blast analysis results of the base sequence in Case 2

图 6. 病例 2 碱基序列 Blast 分析结果

3. 讨论

TMB 是最具破坏性的结核病，有着显著的发病率、高死亡率和致残率[4]。据估计，2021 年全球有 1060 万人患有结核病，有 160 万人死于结核病[5]。目前，全球 TBM 病例约占所有结核病例的 1%~5%，占肺外结核患者的 5%~10%，并且导致大约一半的患者死亡或遭受严重的神经后遗症[6]。而准确、快速的诊断和早期治疗是影响 TBM 预后的关键，研究发现，在出现首发症状大于 5 天后接受抗结核治疗的患者中，44% 的患者预后不良，而在出现首发症状后 5 天内接受抗结核治疗的患者中，11% 的患者预后不良，所以，快速、准确的检测对于 TBM 的诊断至关重要，然而，TBM 的表现是非特异性的和高度可变的，这导致 TBM 的早期诊断有一定的难度[7]。

目前 TBM 的检测依然具有挑战性是因为脑脊液中 MTB 载量低，在脑脊液标本中直接检测 MTB 有一定的难度，现有的辅助检查技术都不足以作为确诊 TBM 的独立方法[4]。TBM 的辅助检查有脑脊液检查、血液学检查和影像学检查，其中脑脊液检查主要包括常规检查、MTB 培养、AFB、PCR、Xpert MTB/RIF 和 mNGS 等。血白细胞计数、脑脊液葡萄糖含量、脑脊液白色细胞计数和脑脊液中性粒细胞比例对 TBM 的诊断有一定的帮助，然而，在实际临床工作中，利用这些实验室数据难以作出快速和准确的诊断[7]。MTB 脑脊液培养至少需要 2 周，培养周期较长且难以培养对于 TBM 的早期诊断不具有明显的临床意义[8]。AFB 敏感性较差且性能变化很大，需要大量的脑脊液样本和经验丰富的显微镜专家，其对 TBM 的早期诊断亦具有一定的局限性[8]。随着现代精准医学技术的发展，分子诊断学已受到关注和应用，近年来，分子诊断学在 TBM 的精确诊断和治疗中的作用也日益受到重视。2010 年，世卫组织建议将 Xpert MTB/RIF 作为 TBM 的初步诊断检测，Xpert MTB/RIF 是一种针对结核病高度自动化的、基于墨盒的核扩增测定，能够在两小时内直接检测 MTB 以及利福平耐药突变[9] [10]。新一代试剂盒 Xpert Ultra 结合了较低的分析检测极限和在开始结核病治疗后检测死亡杆菌的能力，比培养基和 Xpert 的灵敏度更高，其在快速和准确诊断 TBM 方面提供了实质性的改进[9] [11]。然而，与脑脊液涂片和 MTB 培养一样，Xpert Ultra 的阴性结果不能排除 TBM [11]。

mNGS 在中枢神经系统感染的诊断中发挥了越来越重要的临床作用，这项技术是一种无偏倚的测序方法，理论上在一次检测中可以检测临床样本中的所有病原体(包括细菌、病毒、寄生虫和真菌)等[12]。脑膜炎和脑炎的病因往往不清楚，潜在病原体的名单是相当广泛的，然而，几乎所有的感染性病原体都含有 DNA 或 RNA 基因组，这使得 mNGS 成为检测病原体的一种极具吸引力的方法[12]。目前，mNGS 也逐渐被用于 TBM 的诊断。2020 年，Yu 等对 mNGS 诊断 TBM 的四项研究荟萃分析显示，mNGS 对 TBM 诊断的敏感性为 61%，特异性为 98% [13]。然而，这四项研究之间的不均一性是非常显著的，所以应该谨慎对待综合评估结果[13]。2023 年，Xiang 等对 mNGS 诊断 TBM 的八项研究荟萃分析显示，mNGS 对 TBM 诊断的敏感性及特异性分别为 62% 及 99% (即漏诊率及误诊率分别为 38% 及 1%)，进一步验证了 mNGS 的诊断效果，表明 mNGS 对 TBM 的诊断具有良好的特异性，但其敏感性相较于特异性有待提升。

[14]。在本研究中病例 1 和病例 2 脑脊液常规培养及涂片均为阴性，而 mNGS 均检出结核分支杆菌复合群，结合患者病史从而对患者进行了明确的诊断。

mNGS 诊断中枢神经系统感染的主要优势是能够同时检测脑脊液中的细菌、病毒、真菌和寄生虫且具有良好的特异性，不需要临床怀疑来指导病原体特异性检测，结合脑脊液常规及生化检测能在中枢神经系统感染早期诊断中发挥巨大的作用[15]，尤其在协助临床医生诊断具有挑战性的 TBM 方面，mNGS 也有巨大的潜力，特别是对于微生物学检测阴性、经验治疗失败、危重病的患者，应将其作为一种有效的病原体筛查方法[14]。但它同时也存在着局限性，首先其操作过程复杂，需要高水平的实验室基础设施和技术熟练的操作人员[16]，同批次样本间有交叉污染可能，本研究中病例 2 在第一次检测中因同批次中存在高序列的结合符合群的检出，为保证结果的精准性而进行了复检；其次，结果解读对人员有着更高的要求，解读人员应具有临床感染、生信分析、微生物等相关的知识[17]；再则 mNGS 在药物敏感性检测中具有一定的局限性，这限制了它作为抗结核治疗指南的使用[14]；同时检测成本较高也是该技术在临床应用的限制因素[15]。最后，mNGS 的敏感性迫切需要提高，为 MTB 的早期诊断、早期针对性的治疗提供依据[14]。

声 明

本研究符合《赫尔辛基宣言》，济宁医学院附属医院医学伦理委员会审查批准(批号：2025-12-C019)，患者本人已签署知情同意书。

参考文献

- [1] Wilkinson, R.J., Rohlwick, U., Misra, U.K., van Crevel, R., Mai, N.T.H., Dooley, K.E., *et al.* (2017) Tuberculous Meningitis. *Nature Reviews Neurology*, **13**, 581-598. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>
- [2] Ssebambulidde, K., Gakuru, J., Ellis, J., Cresswell, F.V. and Bahr, N.C. (2022) Improving Technology to Diagnose Tuberculous Meningitis: Are We There Yet? *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 892224. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.892224>
- [3] Wang, S., Chen, Y., Wang, D., Wu, Y., Zhao, D., Zhang, J., *et al.* (2019) The Feasibility of Metagenomic Next-Generation Sequencing to Identify Pathogens Causing Tuberculous Meningitis in Cerebrospinal Fluid. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 1993. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01993>
- [4] Manyelo, C.M., Solomons, R.S., Walzl, G. and Chegou, N.N. (2021) Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches. *Journal of Clinical Microbiology*, **59**, e01771-20. <https://doi.org/10.1128/jcm.01771-20>
- [5] Bagechi, S. (2023) WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet Microbe*, **4**, e20. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00359-7)
- [6] Donovan, J., Thwaites, G.E. and Huynh, J. (2020) Tuberculous Meningitis: Where to from Here? *Current Opinion in Infectious Diseases*, **33**, 259-266. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000648>
- [7] Sheu, J.J., Yuan, R.Y. and Yang, C.C. (2009) Predictors for Outcome and Treatment Delay in Patients with Tuberculous Meningitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, **338**, 134-139. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181a590f1>
- [8] Heemskerk, A.D., Donovan, J., Thu, D.D.A., Marais, S., Chaidir, L., Dung, V.T.M., *et al.* (2018) Improving the Microbiological Diagnosis of Tuberculous Meningitis: A Prospective, International, Multicentre Comparison of Conventional and Modified Ziehl-Neelsen Stain, GeneXpert, and Culture of Cerebrospinal Fluid. *Journal of Infection*, **77**, 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.09.003>
- [9] Bahr, N.C., Nuwagira, E., Evans, E.E., Cresswell, F.V., Bystrom, P.V., Byamukama, A., *et al.* (2018) Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Adults: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **18**, 68-75. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30474-7)
- [10] World Health Organization (2011) Policy Statement: Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System.
- [11] Cresswell, F.V., Tugume, L., Bahr, N.C., Kwizera, R., Bangdiwala, A.S., Musubire, A.K., *et al.* (2020) Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of HIV-Associated Tuberculous Meningitis: A Prospective Validation Study. *The Lancet Infectious*

- Diseases*, **20**, 308-317. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30550-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30550-x)
- [12] Gu, W., Miller, S. and Chiu, C.Y. (2019) Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **14**, 319-338. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751>
- [13] Yu, G., Zhao, W., Shen, Y., Zhu, P. and Zheng, H. (2020) Metagenomic Next Generation Sequencing for the Diagnosis of Tuberculosis Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0243161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243161>
- [14] Xiang, Z.B., Leng, E.L., Cao, W.F., Liu, S.M., Zhou, Y.L., Luo, C.Q., *et al.* (2023) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosing Tuberculous Meningitis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1223675. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223675>
- [15] Graff, K., Dominguez, S.R. and Messacar, K. (2021) Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Pediatric Meningitis and Encephalitis: A Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, S78-S87. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab067>
- [16] Schlager, R., Chiu, C.Y., Miller, S., Procop, G.W. and Weinstock, G. (2017) Validation of Metagenomic Next-Generation Sequencing Tests for Universal Pathogen Detection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 776-786. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0539-ra>
- [17] Liu, Y. and Ma, Y. (2024) Clinical Applications of Metagenomics Next-Generation Sequencing in Infectious Diseases. *Journal of Zhejiang University-Science B*, **25**, 471-484. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2300029>