

论著·临床研究

宏基因组二代测序在脓毒症病原学诊断中的应用研究*

田妮¹, 李水霞^{2△}

(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014030; 2. 内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院呼吸内科, 内蒙古 包头 014030)

[摘要] **目的** 探讨宏基因组二代测序(mNGS)技术在脓毒症病原学诊断中的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2021 年 9 月至 2023 年 9 月内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院重症医学科收治的 72 例脓毒症患者, 并根据 mNGS 检测结果将其分为 mNGS 阳性组(56 例)和 mNGS 阴性组(16 例)。比较 2 组临床资料, 分析血培养及 mNGS 技术的检出率、检测时间, 以及抗生素对病原体检出率的影响等。**结果** mNGS 阳性组、mNGS 阴性组临床资料[C-反应蛋白(CRP)水平除外]比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。mNGS 检出率[77.78%(56/72)]高于血培养检出率[38.89%(28/72)], 差异有统计学意义($P<0.001$)。mNGS 检测时间为(2.11 ± 0.46)d, 显著短于血培养的(5.39 ± 1.34)d, 差异有统计学意义($P<0.05$)。血培养及 mNGS 检测方法一致性中等(Kappa=0.412, $P<0.01$)。在入科前使用抗生素的 54 例患者中, mNGS 检出率显著高于血培养, 差异有统计学意义($P<0.001$)。在入科前未使用抗生素的 18 例患者中, 2 种检测方法的检出率比较, 差异无统计学意义($P=0.687$)。CRP 水平是 mNGS 阳性检出率的影响因素($P=0.015$, $OR=1.024$, 95%CI: 1.005~1.044)。治疗期间换用抗生素患者 28 d 预后情况与未换用抗生素患者比较, 差异无统计学意义($P=0.963$)。**结论** mNGS 技术对脓毒症患者病原体的检测能力优于血培养, 且耗时短, 可检测出罕见病原体, 可为早期靶向抗感染治疗提供参考意见, 而且, CRP 可作为选择 mNGS 检测的指标之一。

[关键词] 脓毒血症; 宏基因组二代测序; 预后; 病原体

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.009

中图法分类号: R-33

文章编号: 1009-5519(2024)21-3651-07

文献标识码: A

Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of sepsis pathogens*

TIAN Ni¹, LI Shuixia^{2△}

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014030, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014030, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of metagenomic next-generation sequencing(mNGS) technology in the diagnosis of sepsis pathogens. **Methods** The retrospective analysis was conducted on 72 sepsis patients admitted to the Intensive Care Medicine Department of the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology from September 2021 to September 2023. According to the results of mNGS test, they were divided into mNGS positive group(56 cases) and mNGS negative group(16 cases). The clinical data of two groups was compared, and the detection rate and detection time of blood culture and mNGS technology, as well as the impact of antibiotics on pathogen detection rate were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in clinical data [except for C-reactive protein(CRP) levels] between the mNGS positive group and the mNGS negative group($P>0.05$). The detection rate of mNGS[77.78%(56/72)] was higher than that of blood culture [38.89%(28/72)], and the difference was statistically significant($P<0.001$). The mNGS detection time was (2.11 ± 0.46) days, significantly

* 基金项目: 内蒙古自治区包头市卫生健康科技计划项目(wsjjkj027)。

作者简介: 田妮(1997—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事呼吸内科疾病方面研究。△ 通信作者, E-mail: 1063385057@qq.com。

shorter than (5.39±1.34) days of blood culture, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The consistency between blood culture and mNGS detection methods was moderate ($\text{Kappa}=0.412, P<0.01$). Among the 54 patients who used antibiotics before admission, the detection rate of mNGS was significantly higher than that of blood culture, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). Among the 18 patients who did not use antibiotics before admission, there was no statistically significant difference in the detection rate between the two testing methods ($P=0.687$). The level of CRP was a factor affecting the positive detection rate of mNGS ($P=0.015, OR=1.024, 95\%CI: 1.005-1.044$). There was no statistically significant difference in the 28 day prognosis between patients who switched to antibiotics during treatment and those who did not ($P=0.963$). **Conclusion** The detection ability of mNGS technology for pathogens in sepsis patients is superior to blood culture, and it takes less time to detect rare pathogens. It can provide reference for early targeted anti infection, and CRP can be used as one of the indicators for selecting mNGS detection.

[Key words] Sepsis; Metagenomic next-generation sequencing; Prognosis; Pathogen

脓毒症,即宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],具有相当高的发病率及死亡率^[2-3],其是全世界死亡和危重病的主要原因^[4-5]。截至 2017 年,世界卫生组织已将脓毒症的识别、预防和管理作为全球健康优先事项^[6]。重症监护室(ICU)重症感染患者病情危重,多伴复杂、混合感染,疾病进展迅速。临床研究发现,患者确诊脓毒症之后,越早应用抗菌药物,获益越大,每延迟 1 h,患者死亡率将增加约 9%^[7]。但有时经验性抗生素治疗造成的无效抗感染、耐药性及不良反应等问题可能会导致患者病情加重^[8]。因此,尽早确定病原微生物,实施靶向精准抗病原治疗,才能尽可能让患者获益最大化,节约临床治疗资源。传统血培养依赖病原体活性,具有培养周期长、阳性率低且受抗生素影响较大等特点。宏基因组二代测序(mNGS)技术,作为新型核酸检测技术,可以提取出样本中全部微生物核酸进行高通量测序,是一种独立于培养与假设的广谱测序方法,可以快速、精确地识别潜在的病原体,是全面诊断感染最有希望的方法。mNGS 技术有较高的阳性率和灵敏度,具有更广泛的检测能力,能检测出细菌、病毒、真菌、寄生虫、罕见甚至未知的病原体,在监测耐药性方面发挥着重要作用。与传统病原学检测方法相比, mNGS 技术可为临床诊疗提供快速且可靠的检验结果,能更好、更及时地指导脓毒症患者的治疗方案,对患者预后有一定改善作用^[9-13]。但因为 mNGS 价格较高、临床验证数据不足,该方面的研究较少见,其检测效能有待进一步研究。本研究探讨了 mNGS 技术在脓毒症患者中的诊断价值及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 9 月至 2023 年 9 月内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院重症医

学科收治的 72 例脓毒症患者,其中脓毒症 19 例(26.4%),脓毒症休克 53 例(73.6%);男 43 例(59.7%),女 29 例(40.3%);年龄 21~93 岁,平均(63.93±16.44)岁;急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II)评分(32.94±10.91)分;序贯器官衰竭评估(SOFA)评分(10.68±4.10)分;白细胞计数(WBC)(13.52±10.18)×10⁹ L⁻¹;格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 6.00(5.00,12.75)分;中性粒细胞比例(NEU%)87.60%(82.53%,92.60%);红细胞压积 0.37(0.29,0.44);C-反应蛋白(CRP)128.69(60.88,231.71)mg/dL;降钙素原(PCT)53.51(2.07,95)ng/mL;乳酸 6.8(2.5,11.0)mmol/L;住院时间 6(3,16)d;呼吸机辅助通气 62 例(86.1%),血液净化治疗 18 例(25.0%);肺部感染 41 例(56.9%),腹部感染 10 例(13.9%),复合感染 11 例(15.3%),其余部位感染 10 例(13.9%);入科前使用抗生素 54 例(75.0%),治疗过程中换用抗生素 55 例(76.4%);28 d 死亡 42 例(58.3%)。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)符合《脓毒症与感染性休克定义国际共识(第 3 版)》中的脓毒症诊断标准。(3)入科 24 h 内留取血液标本进行血培养及 mNGS 检测;(4)患者或家属知情同意。排除标准:(1)入科不足 24 h 出院或死亡患者;(2)临床数据不全;(3)孕妇及哺乳期。本研究获医院医学伦理委员会批准(第 2X-076 号)。根据 mNGS 检测结果将 72 例患者分为 mNGS 阳性组(56 例)和 mNGS 阴性组(16 例)。

1.2 方法 收集患者一般资料,包括性别、年龄、感染部位、是否使用机械通气或肾脏替代治疗、入科前 7 d 内是否使用抗生素、治疗中是否调整了抗生素种类、住院时间、APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、PCT、WBC、NEU%、红细胞压积、乳酸水平等。在抗

生素使用前,采集血液送检进行血培养。同时,采集血样于特定无菌容器中,24 h 内由专人送至杭州杰毅医学检验实验室进行 mNGS,分析样本中微生物,并与数据库中微生物核酸序列进行比对、鉴定。检测过程分为:标本灭活、提取核酸、构建文库、文库质控、上机测序、信息分析与报告解读等。病原体的判定参照《中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识》^[14] 推荐意见,结合患者临床表现、实验室检查结果及影像学资料,由 2 名 ICU 高级职称医生共同商议后确认致病病原体,根据实际情况调整抗生素。若 mNGS 检测到多种病原体,则临床上怀疑最多有 4 种具有高序列号和相对丰度的病原体。当血培养鉴定为阴性时,只有其余部位培养物检测结果与 mNGS 检测结果有重叠时,才认定 mNGS 检测结果为阳性,否则临床认为是假阳性。除非主治医师认为凝固酶阴性葡萄球菌、芽孢杆菌、棒状杆菌、微球

菌和丙酸杆菌等常见皮肤污染物具有临床意义,或从 2 次或 2 次以上血液培养中培养出这些细菌,否则不予考虑。

1.3 统计学方处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验。计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用二元 logistic 回归分析。一致性检验采用 kappa 检验。检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 mNGS 阳性组、mNGS 阴性组临床资料比较 mNGS 阳性组、mNGS 阴性组临床资料(CRP 水平除外)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 mNGS 阳性组、mNGS 阴性组临床特征比较

项目	mNGS 阳性组($n=56$)	mNGS 阴性组($n=16$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别(男/女, n/n)	36/20	7/9	2.182	0.140
年龄[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$],岁]	63.48±16.08	72.0(60.5,79.0)	−0.766	0.444
脓毒症休克(n)	42	11	0.032	0.858
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)	33.21±11.38	32.00±9.34	−0.390	0.697
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$,分)	10.93±4.29	9.81±3.29	−0.960	0.340
GCS 评分[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$],分]	6.00(5.00,13.00)	8.00±4.12	−0.171	0.864
WBC($\bar{x} \pm s, \times 10^9 L^{-1}$)	13.82±10.56	12.47±8.96	−0.465	0.643
NEU%[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$],%]	88.60(82.53,93.18)	85.76±5.19	−1.002	0.316
红细胞压积[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]	0.38(0.30,0.43)	0.35±0.12	−0.664	0.507
CRP[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$],mg/dL]	160.95(76.78,268.38)	72.54±52.67	−3.481	<0.001
PCT[$M(Q_1, Q_3)$],ng/mL]	57.90(3.49,95.00)	4.40(1.31,95.00)	−1.187	0.235
乳酸[$M(Q_1, Q_3)$],mmol/L]	7.00(3.03,11.23)	5.05(1.43,10.48)	−1.077	0.281
血培养时间($\bar{x} \pm s$,d)	5.44±1.31	5.20±1.44	—	—
mNGS 检测时间($\bar{x} \pm s$,d)	2.11±0.50	2.11±0.23	—	—
住院时间[$M(Q_1, Q_3)$],d]	5.50(3.00,16.00)	9.50(2.25,16.75)	−0.314	0.753
感染部位(n)			—	—
肺部	32	9		
腹部	5	5		
复合	10	1		
其他	9	1		
入科前使用抗生素(n)	43	11	0.107	0.743
治疗过程中换用抗生素(n)	44	11	0.232	0.630
呼吸机辅助通气(n)	49	13	0.052	0.820
血液净化治疗(n)	16	2	0.964	0.326
28 d 死亡(n)	32	10	0.147	0.701

注:—表示无此项。

2.2 病原体检出情况 mNGS 检测中,排名前 5 位的微生物分别为:肺炎克雷白杆菌(15 例)、EB 病毒(12 例)、巨细胞病毒(11 例)、鲍曼不动杆菌(10 例)、屎肠球菌(5 例)。血培养中,排名前 5 位的微生物分别为:大肠埃希菌(6 例)、肺炎克雷白杆菌(4 例)、金黄色葡萄球菌(3 例)、表皮葡萄球菌(3 例)、白色假丝酵母菌(2 例)。mNGS 检出率[77.78%(56/72)]高于血培养检出率[38.89%(28/72)],差异有统计学意义($P<0.001$)。mNGS 检测时间为(2.11 ± 0.46)d,显著短于血培养的(5.39 ± 1.34)d,差异有统计学意义($P<0.05$)。mNGS 检测的灵敏度为 78.57%,特异度为 22.73%。2 种检测方法的病原体检出情况见表 2。

经 2 位经验丰富的临床医生综合分析后判定,2 例血培养阳性标本是由于污染导致。2 种检测方法调整后的病原体检出情况见表 3。由临床医生进行判断调整后,mNGS 检测的灵敏度为 76.92%,特异度为 67.39%。一致性检验显示,2 种检测方法一致性中等(Kappa=0.412, $P<0.01$)。

表 2 2 种检测方法的病原体检出情况(n)			
mNGS 技术	血培养		合计
	阳性(+)	阴性(-)	
阳性(+)	22	34	56
阴性(-)	6	10	16
合计	28	44	72

2.3 抗生素对病原体检出率的影响 入科前使用抗

生素时血培养检出率为 31.48%(17/54),显著低于入科前未使用抗生素时[61.11%(11/18)],差异有统计学意义($\chi^2=4.987,P=0.026$)。入科前使用抗生素时 mNGS 检出率[79.63%(43/54)]与入科前未使用抗生素时[72.22%(13/18)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.107,P=0.743$)。

在入科前使用抗生素的 54 例患者中,mNGS 检出率显著高于血培养,差异有统计学意义($P<0.001$)。在入科前未使用抗生素的 18 例患者中,2 种检测方法的检出率比较,差异无统计学意义($P=0.687$)。见表 4。

表 3 2 种检测方法调整后的病原体检出情况(n)			
mNGS 技术	血培养		合计
	阳性(+)	阴性(-)	
阳性(+)	20	15	35
阴性(-)	6	31	37
合计	26	46	72

表 4 抗生素对病原体检出率的影响				
血培养	入科前使用抗生素(n=54)		入科前未使用抗生素(n=18)	
	mNGS(+)	mNGS(-)	mNGS(+)	mNGS(-)
阳性(+)	13	4	9	2
阴性(-)	30	7	4	3

2.4 mNGS 阳性检出率的影响因素分析 CRP 水平是 mNGS 阳性检出率的影响因素($P=0.015,OR=1.024,95\%CI:1.005\sim1.044$)。见表 5。

表 5 mNGS 阳性检出率的影响因素分析						
项目	B	SE(B)	Wald	P	OR	95%CI
CRP	0.024	0.010	5.910	0.015	1.024	1.005~1.044
性别	-0.170	1.232	0.019	0.890	0.844	0.075~9.442
年龄	-0.029	0.033	0.756	0.384	0.971	0.910~1.037
不良嗜好	-0.027	1.458	0.000	0.985	0.974	0.056~16.971
脓毒症类型	-2.196	1.784	1.515	0.218	0.111	0.003~3.672
APACHEⅡ评分	-0.114	0.092	1.520	0.218	0.893	0.745~1.069
SOFA 评分	0.189	0.209	0.820	0.365	1.208	0.802~1.820
血型	-0.919	1.807	0.259	0.611	0.399	0.012~13.782
WBC	-0.002	0.052	0.002	0.965	0.998	0.902~1.104
NEU%	-0.002	0.038	0.003	0.958	0.998	0.926~1.076
红细胞压积	5.944	6.734	0.779	0.377	381.565	0.001~206 030 797.829
PCT	0.009	0.012	0.541	0.462	1.009	0.985~1.033
乳酸	0.272	0.163	2.798	0.094	1.312	0.954~1.805

续表 5 mNGS 阳性检出率的影响因素分析

项目	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
入科前使用抗生素	−1.324	1.303	1.032	0.310	0.266	0.021~3.421
感染部位	1.182	1.561	0.574	0.449	3.260	0.153~69.443
合并疾病	1.951	1.628	1.436	0.231	7.038	0.289~171.124

2.5 换用抗生素对患者预后的影响 治疗期间换用抗生素患者 28 d 预后情况与未换用抗生素患者比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.002,P=0.963$)。见表 6。

表 6 换用抗生素对患者预后的影响(*n*)

换用抗生素	28 d 预后		合计
	死亡	存活	
是	32	23	55
否	10	7	17
合计	42	30	72

3 讨 论

作为 ICU 常见的危及生命的疾病,脓毒症在各个国家仍是令人头痛的临床问题,给患者带来了严重的医疗负担。除了充分的液体复苏和器官支持外,脓毒症的预后主要取决于早期识别和经验性抗菌治疗。mNGS 技术相较于血培养,具有阳性率更高、耗时更短、覆盖面更广、受抗生素影响小、所需样本量小等特点,在结核、真菌、病毒、不明原因感染、危重症及免疫低下患者^[15]的病原学诊断方面有更大优势^[16]。对耐药基因的分析可以指导部分患者的诊疗^[17],有利于调整和优化抗生素的使用,降低药物不良反应发生率及死亡率。然而,由于价格较高,临床尚未广泛开展 mNGS 检测。因此,本研究探讨了 mNGS 技术和血培养在 ICU 病原学诊断及治疗中的价值。本研究结果显示,相较于血培养,mNGS 技术的病原体检出率更高、检测时间更短、受抗生素使用的影响小,提示 mNGS 技术在病原体检测方面具有明显优势。

本研究结果显示,mNGS 技术的检测灵敏度为 78.57%,特异度为 22.73%,与段立伟^[18]、叶闻闻^[19]等的研究结果相似;考虑临床因素并加以调整后,mNGS 技术的检测灵敏度为 76.92%,特异度为 67.39%,与国内外多数研究结果相符。其原因可能是血培养检出率较低(尤其是无法培养病毒),以及目前仍未形成对 mNGS 检测结果的判读体系,比较依赖于个人经验,这样不可避免地会造成偏倚;同时可能与患者在培养前已经接受过抗生素治疗有关。本研究中,mNGS 检测为阴性的病例有 37 例,其中 6 例微生物培养为阳性,这说明 mNGS 检测并不能完全

代替微生物培养,因此在临床中需要结合多种检测结果进行分析,力求做到靶向、精准治疗。本研究结果显示,mNGS 阳性组 CRP 水平高于 mNGS 阴性组($P<0.001$),且 CRP 水平是 mNGS 阳性检出率的影响因素($P=0.015$),提示 CRP 水平升高可以作为倾向于选择 mNGS 检测的指标之一,这与许小泽^[20]的研究结果一致。SUN 等^[21]研究结果显示,APACHE II 评分高、合并免疫相关疾病和高血压患者更有可能获得阳性的 mNGS 检测结果。本研究观察到上述情况,其原因可能是由于病例的选择和构成不同。由此可见,相关研究结果异质性较大,仍需要进一步深入研究。

本研究结果显示,治疗期间换用抗生素患者 28 d 预后情况与未换用抗生素患者比较,差异无统计学意义($P=0.963$),与 SUN 等^[21]的研究结论相同。有研究显示,当医生以微生物检测结果为依据来调整抗生素治疗方案后,患者 30 d 存活率更高,且 mNGS 阴性结果可能有助于降低抗生素用量,并不会导致预后恶化^[22]。因此,推测这种差异可能归因于不同的样本量和患者群体,与患者年龄、脓毒症严重程度和伴随多种基础疾病有关。本研究对死亡患者进一步分析时发现,31.0%的死亡事件发生在入院 3 d 内,50.0%发生在入院 6 d 内,50.0%的死亡患者年龄在 67 岁以上,81.0%的死亡患者伴基础疾病,78.6%的死亡患者在血培养前已行 1 种或多种抗生素治疗,83.3%的死亡患者诊断为脓毒症休克,92.9%的死亡患者需要呼吸机支持治疗。综上可知,患者病情危重、基础情况差、入 ICU 时间短、未根据检测结果调整抗生素或调整抗生素后作用时间短、患者未得到有效抗感染治疗是影响患者预后的主要原因。目前,根据 mNGS 检测结果调整抗生素对脓毒症预后影响的研究仍较少见,有必要扩大样本量进行多中心研究。

本研究测定的病原体中,2 种方法检出的革兰阴性杆菌最多,与目前 ICU 中脓症患者感染病原谱相符合^[10]。在真菌方面,血培养只培养出白色假丝酵母菌,而 mNGS 技术还检出耶氏肺孢子菌和烟曲霉菌。此外,mNGS 技术还检出 2 例结核分枝杆菌复合群导致的脓毒症休克。由此可见,mNGS 技术在寻找特定

致病菌方面的临床优势,可以检测出血培养无法或难以培养出来的病原体,从而更好地帮助临床医生指导临床治疗。DECKER 等^[23]和 PIAANTADOSI 等^[24]的研究表明,应用 mNGS 技术能够将更多的特殊病原体检测出来。有研究结果显示,虽然肺孢子菌几乎只存在于人的肺中,但肺孢子菌碎片可以通过呼吸道感染部位进入外周血,尤其是在免疫抑制下。这表明 mNGS 技术有助于耶氏肺孢子菌感染的诊断。有研究显示,肺泡灌洗液(BALF)样本的病原体与 mNGS 检测的血液样本中的病原体高度一致,故当支气管镜检查不可行时,血样可能是 BALF 的良好替代方法^[25]。提示血液 mNGS 检测在血培养阴性患者中发挥着重要作用,可为患者的诊断和治疗提供重要依据,尤其对于特殊病原体、免疫相关疾病感染的患者来说具有更大意义。最值得关注的是,本研究中有 4 个样本检测出耐药基因,其中 3 例患者有肿瘤病史,这或许与肿瘤患者免疫力低下、更易反复感染入院、使用多种抗生素有关,最终导致耐药病原体的产生,这提示早期使用 mNGS 检测有可能会改善肿瘤患者预后,可以作为肿瘤伴感染性疾病患者的一线选择。专家也建议对脓毒症患者、急危重症患者及疑似继发感染的免疫受损患者积极开展 mNGS 检测,尤其是当使用常规病原学诊断却未确定病原微生物,或经过规范的经验性抗感染之后依旧疗效甚微时,mNGS 技术往往能带来意想不到的惊喜。此外,mNGS 还检测出 1 例染色体异常,怀疑为肿瘤细胞,后经临床得到证实,这也体现了该检测手段无法比拟的优越性。

综上所述,mNGS 技术对脓毒症患者病原体的检测能力优于血培养,且耗时短,可检测出罕见病原体,可为早期靶向抗感染提供参考意见,而且,CRP 可作为选择 mNGS 检测的指标之一。ICU 患者大多病情急且复杂,快速诊断和及时调整治疗方案对于改善患者预后、降低死亡率极其关键。mNGS 技术可以提高病原体检出率,缩短 ICU 住院时间,提高抗生素的合理应用率^[26],为精准、及时地指导临床治疗及改善患者的预后提供技术支持。对于有抗生素使用史、免疫缺陷、重症、临床治疗效果较差且病原感染情况不明时,建议将 mNGS 检测作为一线诊断方法。虽然,mNGS 技术目前尚不能取代血培养,但可推荐作为对快速病原体检测需求较高的患者的有益补充。本研究也存在一些局限性:在鉴定检测到的病原微生物究竟是来自感染、定植还是污染方面,血培养和 mNGS 技术均缺少统一标准,在实际的临床工作实践中,仍然需要来自临床医生的主观判断,这在很大程度上受

临床经验的影响。尽管本研究由 2 位经验丰富的医生根据患者临床表现及检查结果达成共识,但主观倚倚不可避免。同时,本研究纳入的样本量较小,所得结论仍需在大规模的临床研究中进一步验证。

参考文献

[1] MERVYN S, CLIFFORD S D, CHRISTOPHER W S, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):568.

[2] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(8):1552-1562.

[3] LORENCIO CÁRDENAS C, YÉBENES J C, VELA E, et al. Trends in mortality in septic patients according to the different organ failure during 15 years[J]. Critical Care(London, England), 2022, 26(1):302.

[4] JEAN-LOUIS V, JOHN C M, SILVIO A Ñ, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The intensive care over nations (ICON) audit [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(5):380-386.

[5] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K J, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3):587.

[6] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority: A WHO resolution[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5):414-417.

[7] LIU V X, FIELDING-SINGH V, GREENE J D, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7):558.

[8] PAUL M, SHANI V, MUCHTAR E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11):4851-4863.

- [9] 查渝,曹晓光,戴媛媛,等. 二代测序技术在脓毒症病原学诊断中的应用价值[J]. 中国临床保健杂志,2022,25(3):340-344.
- [10] 张淋,洪城,孟新科,等. 宏基因组学第二代测序技术对比传统实验室微生物培养在脓毒症病原学诊断中的优势[J]. 中国急救医学,2022,42(2):114-120.
- [11] 张绵,曾东,郑华. 宏基因组二代测序对重症监护病房内脓症患者治疗及预后的影响研究[J]. 黑龙江医学,2022,46(9):1032-1034.
- [12] DAI J, LIAN X, MO J, et al. Case report: A clinical case study of six patients with *Chlamydia psittaci* pneumonia[J]. Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1084882.
- [13] 余荣杰,王英臣,梁琪,等. 下一代测序技术在脓症患者病原学诊断中的 meta 分析[J]. 医学研究杂志,2023,52(12):134-140.
- [14] 编辑委员会中华传染病杂志. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 2020,38(11):681-689.
- [15] LI X, LIANG S, ZHANG D, et al. The clinical application of metagenomic next-generation sequencing in sepsis of immunocompromised patients[J]. Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1170687.
- [16] MIAO Q, MA Y, WANG Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67 (Suppl 2):S231-S240.
- [17] SERPA P H, DENG X, ABDELGHANY M, et al. Metagenomic prediction of antimicrobial resistance in critically ill patients with lower respiratory tract infections[J]. Genome Med, 2022,14(1):74.
- [18] 段立伟. 基于二代测序技术对脓毒症诊断的研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [19] 叶闻闻. 高通量测序技术对脓症患者病原学诊断的价值[D]. 杭州:浙江中医药大学,2023.
- [20] 许小泽. 宏基因二代测序在脓症患者病原学检测中的应用价值[D]. 广州:暨南大学,2021.
- [21] 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.
- [22] ZUO Y H, WU Y X, HU W P, et al. The clinical impact of metagenomic next-generation sequencing(mNGS) test in hospitalized patients with suspected sepsis: A multicenter prospective study[J]. Diagnostics(Basel), 2023,13(2):7854.
- [23] DECKER S O, SIGL A, GRUMAZ C, et al. Immune-response patterns and next generation sequencing diagnostics for the detection of mycoses in patients with septic shock-results of a combined clinical and experimental investigation[J]. Int J Mol Sci,2017,18(8):255.
- [24] PIANTADOSI A, KANJILAL S, GANESH V, et al. Rapid detection of powassan virus in a patient with encephalitis by metagenomic sequencing[J]. Clin Infect Dis,2018,66(5):789-792.
- [25] CHEN H, LIANG Y, WANG R, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia in critically pediatric patients[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob,2023,22(1):6.
- [26] MENG L N, LI G, YUAN H X, et al. Utility of metagenomics next-generation sequencing in the diagnosis and treatment of severe infectious diseases in the intensive care unit[J]. Technol Health Care,2023,31(5):1887-1899.

(收稿日期:2024-02-06 修回日期:2024-08-03)