

宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的研究进展

丁 凌

浙江省杭州市第三人民医院, 浙江 杭州 310009

摘要: 重症肺炎进展快、病死率高, 能否在早期锁定致病病原体, 直接决定抗感染治疗的方向与患者结局。传统微生物学检测受培养周期长、检测谱窄、敏感度低等因素制约, 常难以及时提供可靠证据。宏基因组二代测序(mNGS)无需培养, 可对标本中的核酸进行无偏性检测, 在重症肺炎病原诊断中表现出较高的检出率与明显的时效优势, 对苛养病原体、机会性感染以及混合感染的识别尤为擅长。本文回顾重症肺炎病原诊断的现实困境, 归纳mNGS在检出效能、报告时限、耐药基因识别及病情评估等方面的证据, 并分析其对临床预后的影响。目前mNGS仍面临结果解读缺乏统一标准、检测成本偏高、无法完全替代常规检测等问题, 临床应将其与传统方法互补, 并遵循规范化的报告解读路径, 方能更好地服务于重症肺炎的精准诊治。

关键词: 宏基因组二代测序; 重症肺炎; 病原学诊断

0 引言

重症肺炎起病急骤、进展迅速、病死率居高不下, 是重症监护病房收治的主要危重症之一。老年人群因基础疾病繁多、免疫功能减退, 感染后往往起病隐匿、合并症多, 其发病率与病死率均维持在较高水平^[1]。在5岁以下儿童当中, 重症肺炎亦是首要的死亡原因之一, 近年来革兰阴性菌感染的比例不断上升, 加之抗生素的不合理使用助长了细菌耐药, 令治疗愈发棘手^[2]。及时、准确地识别致病病原体, 是合理选用抗感染药物、争取良好预后的先决条件。然而, 临床上常用的病原学检测手段在检测速度与覆盖范围上均有欠缺, 难以契合重症患者分秒必争的救治节奏。宏基因组二代测序作为一种不依赖培养、能够全面检测标本内微生物核酸的技术, 近年来在下呼吸道感染的病原诊断中获得了越来越多的应用。本文围绕该技术在重症肺炎病原学诊断中的研究进展加以综述。

1 重症肺炎病原学诊断面临的困境

1.1 传统病原学检测方法的局限

下呼吸道感染的诊断在相当程度上取决于临床微生物学实验室的检测能力。常规培养从标本接种到获得阳性结果往往耗费数天, 难以满足急危重症的时限要求; 显微镜检查操作虽简便, 但敏感度偏低, 阴性结果并不能排除感染; 聚合酶链反应等分子手段虽然快速, 所覆盖的病原类别却相对有限, 只能针对预设的已知靶标进行检测^[3]。这几类方法各有短板, 单独使用时对苛养菌、厌氧菌及部分病毒的检出能力不足。重症患者一旦迟迟不能明确病原, 便只

能被迫维持经验性广谱抗感染治疗, 这既增加了治疗的盲目性和用药风险, 也在客观上助长了细菌耐药的形成, 构成临床亟待突破的瓶颈。

1.2 特殊与机会性病原体的识别困难

临床上有一类病原体因发病率偏低、症状与影像学缺乏特异性而极易被漏诊。鹦鹉热衣原体便是典型代表, 它属于专性细胞内寄生的革兰阴性病原体, 在社区获得性肺炎中所占比例并不高, 一旦感染却起病急骤、进展迅速, 早期诊断困难, 加之对 β 内酰胺类抗生素天然耐药, 误判后极易贻误治疗时机^[4]。免疫功能低下者面临的则是另一类风险, 此类患者容易并发耶氏肺孢子菌肺炎, 且除个别病例外多以混合感染的形式出现, 从发病到确诊的间隔越长, 预后越不理想, 病死率也随之升高^[5]。面对这些少见或机会性病原体, 传统检测方法的识别能力捉襟见肘, 往往需要覆盖面更广的检测手段予以补充。

1.3 下呼吸道病原谱的复杂性

重症与非重症肺部感染在病原构成上存在明显区别。有研究者运用mNGS对肺部感染患者的下呼吸道病原谱进行分析, mNGS的阳性率高达91.75%, 远高于常规微生物检测的26.21%; 病原分布中人类疱疹病毒4型的检出率位居首位, 重症感染组与非重症感染组呈现出不同的病原分布趋势, 而在为数众多的混合感染病例中, 又以细菌、真菌合并病毒的组合最为常见, 接近半数^[6]。重症感染组中此类三重混合感染的发生率明显高于非重症组, 对判别重症肺部感染具有一定的预测价值。病原谱如此的多样与叠加, 意味着任何单一检测方法都很难做到全景式覆盖, 这也为mNGS切入重

症肺炎的病原诊断留出了空间。

2 mNGS在重症肺炎病原学诊断中的效能优势

2.1 病原体检出率的提升

多项临床研究都指向同一结论：mNGS的病原检出率高于常规方法。谭炼等对60例重症肺炎患者的肺泡灌洗液同步开展常规检测与mNGS，mNGS的阳性率达到81.67%，明显高于常规检测的58.33%，且在细菌、真菌与病毒各个类别上的阳性率均有提升^[7]。黄捷敏等针对28例成人重症肺炎的观察进一步印证了这一点，其支气管肺泡灌洗液mNGS的阳性检出率高达96.4%，而同批标本的传统微生物培养仅为46.4%，两者相去甚远^[8]。检出率的整体抬升，让更多患者得以获得明确的病原学依据，从而摆脱盲目用药的被动局面。

2.2 检测时效性的改善

病原确认的快慢，直接牵动着抗感染治疗的启动时机。齐冠华等将重症肺炎患者依据是否接受mNGS分为两组，实验组的病原检出阳性率明显高于对照组，检测所耗时长也明显短于对照组；凭借这些结果制定的目标抗感染方案不仅改善了整体疗效，还在缩短机械通气时间、减少ICU住院天数乃至降低住院费用等方面有所体现^[9]。把报告周期从传统培养的数天压缩到数十小时，意味着临床能够更早地由经验性用药过渡到精准用药，减少广谱抗生素的无谓暴露，进而降低耐药与继发感染的隐患。

2.3 混合感染的识别优势

重症肺炎患者当中，混合感染并不罕见，而这恰恰是常规方法最为薄弱的环节。于婧等的对照分析显示，mNGS的总体阳性率为89.76%，高于传统病原学检测的63.78%与血清学检测的51.18%；就混合感染的诊断而言，mNGS的阳性率约达65.35%，明显高于传统方法的11.81%与血清学检测的17.32%^[10]。得益于一次检测即可同时覆盖细菌、真菌与病毒，mNGS在判定合并感染上的长处表现得格外突出，这对指导重症患者的联合抗感染用药具有直接的现实意义。

3 mNGS临床价值的延伸

3.1 对临床预后的改善

mNGS的价值并不止步于提高检出率，更体现在患者结局的实质改善上。郭淑芬等开展的前后对照研究发现，在常规检测基础上联合mNGS的患者，其病原检测阳性时间由72 h左

右缩短至24 h上下，28 d病死率显著低于仅接受常规检测者（15.00%比27.00%），ICU住院时间与机械通气时间也随之明显缩短；多因素回归分析进一步提示，采用mNGS检测以及在48 h内调整抗生素，均是28 d病死率的独立保护因素^[11]。这些数据说明，快速而精准的病原诊断能够转化为切实的生存获益，而不只是停留在实验室层面的数字。

3.2 耐药基因检测与病情评估

除识别病原之外，mNGS还能提供有关耐药与病情的额外线索。路浩天等的研究以常规病原学检测为参照，mNGS的整体灵敏度接近99%，对细菌、真菌、病毒及特殊病原体的检出灵敏度大体分布在67%至75%之间，其识别耐药基因的灵敏度约为45%；更值得关注的是，mNGS检出的细菌序列数与外周血白细胞计数呈正相关，提示测序结果在一定程度上能够反映感染的严重程度^[12]。凌萍等则在机械通气重症肺炎患儿中做了新的尝试，他们把mNGS检出的耐药基因与呼气末二氧化碳监测数据结合起来，采用决策树算法搭建了抗菌耐药预测模型，模型表现良好，为个体化治疗添置了一件颇具价值的辅助工具^[13]。

3.3 规范化应用与报告解读

mNGS的普及也随之带来了新的课题。该技术对标本中的核酸不加甄别地一并检测，报告里既有真正的致病微生物，也难免混入定植菌与背景微生物，若缺乏专业解读，极易造成误读误判。针对这一现实，相关学会已就下呼吸道感染mNGS报告的临床解读组织制定了专家共识，厘清了适用场景，并给出一条合理可行的解读路径^[14]。与此并行，靶向二代测序作为mNGS的重要补充，因检测性能较高、成本相对可控而日益受到重视，其规范化应用的专家共识同样已经面世，为感染性疾病的分子诊断提供了依据^[15]。必须指出的是，mNGS并不能取代常规检测，临床应当在夯实微生物学基础检测能力的前提下，合理应用mNGS。此外，呼吸道标本中的宿主核酸干扰同样不容忽视。肺泡灌洗液等下呼吸道标本内的人源核酸占比常常极高，个别标本可占测序数据的九成乃至更多，真正源自病原体的序列被大幅稀释，低载量病原因此容易被淹没而漏检。为改善这一状况，一些实验室在文库构建前增设宿主核酸去除环节，借助差异裂解或核酸酶消化富集微生物核酸，以提高有效数据的比重；但去宿主的强度需要拿捏得当，处理过度反而会连带损耗胞内菌及真菌核酸，影响相应病原的检出。把两类方法有机地结合起来使用。

4 结论

重症肺炎的救治高度倚仗及时而准确的病原学诊断。mNGS 凭借无需培养、检测谱宽、报告迅速这几项特点, 在提高病原检出率、缩短诊断时间、识别混合感染与机会性病原体等方面较传统方法优势明显, 并已有证据表明其应用与病死率下降、住院时间缩短相伴随。与此同时, mNGS 在耐药基因检测和病情评估上

所展现的潜力, 为重症肺炎的精准治疗打开了新的空间。不过, 结果解读标准尚未统一、检测成本仍然偏高、无法彻底替代常规微生物学检测, 依旧是制约其推广的现实障碍。今后有待在规范解读、控制成本以及与传统方法互补等方向上持续打磨, 同时积累更多高质量的前瞻性证据, 才能让这项技术在重症肺炎的临床实践中发挥出更稳定、可靠的作用。

参考文献:

- [1] 中国老年医学学会呼吸病学分会. 老年肺炎临床诊断与治疗专家共识 (2024 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(1): 18-34.
- [2] 熊丽, 朱晓萍. 儿童革兰阴性菌感染重症肺炎的诊治进展 [J]. 中国小儿急救医学, 2025, 32(5): 369-374.
- [3] 鲁炳怀. mNGS 应用背景下的下呼吸道感染病原学检测基础能力 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 315-318.
- [4] 张平, 王杜娟, 阮雯静, 张鸿博. 鹦鹉热衣原体致重症社区获得性肺炎合并急性呼吸窘迫综合征 1 例 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2025, 25(6): 688-690.
- [5] 陈亚磊, 刘安琪, 刘虎南, 赵培宏, 张小路, 卢年芳. 宏基因组二代测序技术在非 HIV 感染的耶氏肺孢子菌重症肺炎患者临床诊断中的应用价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2025, (23): 3554-3558.
- [6] 奚斌, 孟晓, 张露, 张毛为, 陈碧. 应用宏基因组二代测序技术分析肺部感染患者下呼吸道病原谱 [J]. 热带医学杂志, 2025, 25(2): 245-249.
- [7] 谭炼, 徐宇东, 闻郑峰, 黄娟, 袁瑶, 冯波, 刘立申, 胡东军. 宏基因组二代测序在重症肺炎病原学诊断中的价值 [J]. 浙江医学, 2024, 46(9): 954-956+960.
- [8] 黄捷敏, 林化, 梁道业, 韦湫桂, 谢娟娟. 支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序技术在成人重症肺炎患者中的应用价值 [J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(11): 88-91.
- [9] 齐冠华, 魏梦秋, 王婉怡, 梁宏开, 蒋崇慧. 基于 mNGS 抗感染策略在重症肺炎中诊治效果的临床研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2024, 29(5): 477-479+491.
- [10] 于婧, 赵靖, 付琳琳, 崔彤彤, 潘文森. 宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值 [J]. 疑难病杂志, 2026, 25(3): 316-322.
- [11] 郭淑芬, 刘亚晶, 杨晓亚, 王佳, 孟晓杰, 亢宏山. 高通量宏基因组测序在重症肺炎患者病原学及临床预后应用价值研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2026, 21(7): 900-904+909.
- [12] 路浩天, 史安可, 何秀燕, 闫圣涛. 宏基因组二代测序在重症肺炎病原学诊断及病情评估中的临床价值 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2025, 20(8): 1033-1038+1043.
- [13] 凌萍, 周麟永, 陈烨, 王莎, 陈建丽. 基于宏基因组学与呼气末二氧化碳监测的重症肺炎患儿抗菌耐药预测模型构建 [J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(1): 46-51.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会. 下呼吸道感染宏基因组二代测序报告临床解读路径专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 322-335.
- [15] 中国医学装备协会检验医学分会. 靶向二代测序在感染性疾病诊疗中的规范化应用专家共识 2025 [J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(4): 469-477.

作者简介: 丁凌 (1977.11—), 女, 汉族, 浙江杭州人, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 呼吸重症。