

肺泡灌洗液二代测序病原学检测对 血液肿瘤患者抗菌治疗的意义*

陆雯萍¹ 费小明¹ 丁明² 余先球¹ 王丽霞¹ 雷芳¹ 汤郁³

[摘要] 目的:血液肿瘤患者化疗后常伴发各种感染,而临床上对于病原不明确的持续或反复发热患者处理困难。本研究针对此类患者,探索进行支气管肺泡灌洗液(BALF)二代测序(NGS)病原学检测的时机及其对抗感染治疗结果的影响。**方法:**选取 2020 年 7 月至 2021 年 9 月血液科住院的 10 例血液肿瘤化疗后感染性发热的患者为研究对象,该类患者虽采取经验性抗感染治疗,但仍有反复或持续发热,并且病原微生物经传统病原检测无法确定。胸部影像检查发现有肺部病灶进展,行纤维支气管镜下肺泡灌洗术(BAL)并获取 BALF,同时进行 NGS 和传统病原学检查。根据病原学结果调整抗菌药物治疗,并评价治疗效果。**结果:**10 例患者在进行 BAL 检查前,中位发热时间 8(2~19) d,中位最高体温 39.6(38.8~40.7)℃,中位使用抗菌药物种类 3(1~5)种,5 例患者在未吸氧情况下血氧饱和度<0.90,9 例有咳嗽、咳痰症状,4 例有胸水表现,且 10 例患者血液、痰液标本的常规病原学检测均未发现明确的病原菌。在随诊胸部影像学检查中,新发肺部影像改变显示 9 例累及双侧,4 例为结节样或片状实变。BALF 标本的 NGS 病原学检查显示 9 例患者有明确的病原菌检出,其中 5 例检出细菌,5 例检出真菌,1 例为病毒,1 例为分枝杆菌,并有 3 例病原为混合性;而 BALF 标本的传统病原学检查仅有 1 例阳性病原结果。对 9 例 NGS 阳性病原的患者,根据病原结果调整抗菌药物,调整后 3 例患者抗菌药物总数减少,7 例患者抗菌药物类别变化,调整抗菌药物治疗后,8 例患者体温正常,且咳嗽、咳痰等症状消失。**结论:**血液肿瘤患者化疗后出现持续或反复发热,且在常规经验性抗感染治疗效果不佳时,需要密切随诊胸部影像学检查。如出现肺部影像学改变,可在纤维支气管镜下取 BALF 进行 NGS 检测,根据病原结果调整抗菌策略。

[关键词] 血液肿瘤;感染;支气管肺泡灌洗液;二代测序

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.08.002

[中图分类号] R552 **[文献标志码]** A

Significance of pathogenic detection by next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid on anti-infective treatment of patients with hematological malignancies

LU Wenping¹ FEI Xiaoming¹ DING Ming² YU Xianqiu¹

WANG Lixia¹ LEI Fang¹ TANG Yu³

(¹Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, 212001, China; ²Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University; ³Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Jiangsu University)

Corresponding author: FEI Xiaoming, E-mail: feixiaomingujs@aliyun.com

Abstract Objective: The management of persistent/recurrent febrile infection in patients with hematological malignancies is challenging, especially for those with unidentified pathogen. In this study, we explore the clinical setting and timing of incorporating of metagenomics next generation sequencing(NGS) to detect possible pathogen. **Methods:** From July 2020 to September 2021, ten patients had febrile episodes post chemotherapy. Even with at least two lines of empirical anti-microbial treatment, all patients were still had persistent/recurrent fever. When a progression on thoracic CT or X-rays was noted during a routine follow-up, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was obtained for NGS and convention assays for possible pathogens. **Results:** All ten patients had persistent/recurrent fever when included in this study. At the time of BALF collection, the median time of fever was 8 (2-19) days, median highest temperature recorded was 39.6(38.8-40.7)℃, median number of anti-microbial a-

*基金项目:江苏省社会发展重点项目(临床前沿技术)课题(No:BE2020681);江苏省卫生健康委科研课题(No:H2018084)

¹江苏大学附属医院血液科(江苏镇江,212001)

²江苏大学附属医院呼吸科

³江苏大学附属医院风湿科

通信作者:费小明, E-mail: feixiaomingujs@aliyun.com

引用本文:陆雯萍,费小明,丁明,等.肺泡灌洗液二代测序病原学检测对血液肿瘤患者抗菌治疗的意义[J].临床血液学杂志,2022,35(8):543-546,551. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.08.002.

gents was 3(1-5), Five of patients had some degree of hypoxia, 9 of patients had complaints of cough, 10 patients had plural effusion. Nine patients had positive pathogenic finding by NGS assay, while only one patient had positive finding by conventional assays. The classification of NGS findings included bacteria(5/9), fungi(5/9), virus (1/9) and Mycobacterium(1/9). Besides 3/9 cases had a mixed pathogenic finding by NGS assay. Anti-microbial agents were employed according to the pathogenic findings for the nine patients with positive NGS results, and all patients had alteration of anti-microbial agents. Nine patients had a resolved fever as a result of more targeted anti-microbial management. **Conclusion:** In the setting of patients with hematological malignancies, our results suggested that a close monitoring of thoracic imaging may be necessary for those persistent/recurrent febrile patients who were treated empirically. A metagenomics NGS assay was highly effective in the detection of the possible pathogen of the pulmonary infection, especially when BALF was sampled at the time of a progression was noted at the thoracic imaging.

Key words hematological malignancy; infection; bronchoalveolar lavage fluid; next-generation sequencing

血液系统肿瘤如急性白血病、骨髓增生异常综合征等,由于肿瘤本身累及造血和免疫系统,而且相应治疗不可避免地伴随有骨髓抑制等毒性作用,因此伴发各种感染的机会很高^[1-2]。血液肿瘤患者伴发感染后,不但影响患者的抗肿瘤治疗,而且是导致死亡的一个重要原因^[3-5]。对于血液系统肿瘤患者的感染,临床上通常在积极寻找感染部位和病原微生物的同时,根据相应指南进行经验性治疗,如果有病原和药敏结果则针对性抗菌治疗。虽然部分感染患者经过上述处理后可以得到控制,但是仍有一部分感染患者治疗效果不佳。导致出现这种难治(反复)感染患者的部分原因,是致病微生物难以确定和(或)病原菌的动态变化^[6-7]。

肺是血液系统肿瘤患者治疗过程经常发生感染的器官^[8-9],导致肺部感染的病原微生物种类多,而临床上痰液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)等标本传统病原学阳性检出率低,另一方面从影像学上讲,不同病原引起的肺部感染往往缺乏特异性表现^[10]。上述原因是导致部分患者成为难治或反复肺部感染的因素之一,不但延长治疗时间,还可能导致呼吸衰竭、休克等严重后果^[3-5,9]。二代测序(next-generation sequencing, NGS)有高通量、快速等特点,特别适合对少见、非预期病原微生物等情况的检测,近年来在临床病原检测中越来越得到重视^[7,11-12]。但什么样的患者人群,选用什么标本,在什么时机进行 NGS 检测病原微生物这个问题,目前尚无明确答案,本研究即对上述几个问题进行初步的临床研究。

1 资料与方法

1.1 资料

2020年7月至2021年9月我院血液科收治的血液肿瘤住院患者10例,于化疗后伴发感染性发热。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②血液恶性肿瘤患者化疗后出现感染性发热;③参照相应指南给予经验性抗感染治疗(至少二线的抗感染药物),患者发

热等感染症状经前期治疗后,无缓解或缓解后再次出现发热;④在肺部影像学上有新的异常表现;⑤常规病原学检测未发现明确病原微生物;⑥患者签署纤支镜下肺泡灌洗术知情同意书及 NGS 检测知情同意书。

排除标准:①重度通气和(或)换气功能障碍;②新发的急性冠状动脉综合征、严重高血压及恶性心律失常、低血压等;③主动脉瘤和食管静脉曲张有破裂风险;④严重的凝血功能障碍、大咯血等;⑤多发性肺大泡有破裂风险;⑥严重消耗性疾病;⑦患者不能良好配合。

1.2 方法

留取标本:当患者在化疗后出现感染性发热时,留取血液、痰液等标本进行血培养、血清 GM 试验、痰培养、痰找抗酸杆菌、T-SPOT 等常规病原学检查,同时行胸部影像检查。当患者在经验性抗菌治疗后仍持续或反复发热,复查胸部影像检查发现新的肺部影像学变化,进行 BALF,具体步骤参照《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)》,操作结束后使用无菌管回收 BALF,使用 40 mL 无菌管分装约 5 mL BALF 标本,立即 4℃ 保存并于 24 h 内送杰毅生物技术有限公司进行 NGS 检测,同时留取 BALF 标本在本院检验科进行培养、GM 试验、找抗酸杆菌等常规检查。

NGS 采用 Q-mNGS™ 定量方法进行宏基因组检测。具体步骤:取 BALF 样本加入到 NGSmaster™ 自动化工作站中进行自动化的核酸提取、核酸片段化、末端补平、末端腺苷化(3'端加单碱基 A)、测序接头连接、纯化后形成测序文库。将文库通过荧光定量 PCR 仪进行文库定量后,使用 Illumina Nextseq™ 高通量测序平台对文库进行鸟枪法测序。每个文库预期读取产生 2000 万条单端 75 bp 序列数据。对读取的文库序列数据进行生物信息学分析,过滤其中的人类基因组序列数据(GRCh38. p13),将其余序列数据与微生物参考数据库(NCBI GenBank 和内部策划的微生物基因

组数据)进行比对,以确定微生物种和相对丰度。

送检标本后 24 h 内接收到 BALF 的 NGS 病原检测结果,以病原结果为参考依据调整抗感染治疗方案,观察患者体温、临床表现及肺部影像学变化,评估疗效。

2 结果

2.1 患者情况

本研究纳入住院治疗的血液肿瘤患者 10 例,男女各 5 例;中位年龄 47(34~64)岁;包括急性白血病 5 例,淋巴瘤 2 例,多发性骨髓瘤 2 例,骨髓增生异常综合征 1 例。患者在发热前均接受抗肿瘤治疗,在给予抗肿瘤治疗前均无发热等感染迹象。易感因素:合并基础疾病 5 例,既往激素使用 7 例,深静脉置管 6 例,粒细胞缺乏 4 例。进行 BALF 检查前 10 例患者均有发热,其中包括经二线以上抗菌药物治疗后仍持续发热的患者,也有部分患者抗感染治疗后体温一度正常,但随后又再次出现发热,并经抗菌药物治疗后无改善。所有 10 例患者在进 BALF 前均正在接受一种以上的抗菌药物

治疗。10 例患者在进行 BALF 检查前,中位发热时间 8(2~19) d,中位最高体温 39.6(38.8~40.7)℃,中位使用抗菌药物种类 3(1~5)种,5 例患者在未吸氧情况下血氧饱和度<0.90,9 例有咳嗽、咳痰症状,4 例有胸水表现,且 10 例患者血液、痰液标本的常规病原学检测均未发现明确的病原菌。

2.2 患者 BALF 检查前胸部影像学及病原学检查结果

所有患者抗感染治疗过程中均按照我院血液科抗感染处理流程进行,一方面行血液、痰液标本的常规病原学检查(血培养、血清 GM 试验、痰培养、痰找抗酸杆菌、T-SPOT 等)寻找病原,另一方面随诊胸片或胸部 CT 检查,并与患者之前的胸部影像学资料比较。对于持续或反复发热的患者,一旦发现肺部影像学出现新发进展,则及早进行 BALF 检查。BALF 检查距离最后一次影像学检查的中位时间为 1(0~9) d,10 例患者的影像学特点见表 1。

表 1 患者治疗后肺部影像学变化比较

序号	BALF 前影像学表现	治疗后复查影像学表现
病例 1	双侧多发浸润影	左侧病灶基本吸收,右侧病灶面积吸收 1/2 以上
病例 2	右侧单发空洞影	右侧病灶面积吸收 1/2 以上
病例 3	左侧单发浸润伴部分实变影	实变影基本吸收,左侧病灶面积吸收 1/2 以上
病例 4	双侧多发结节样影	双侧病灶面积均吸收 1/2 以上
病例 5	双侧多发浸润影	双侧病灶面积均吸收 1/2 以上
病例 6	双侧多发结节样伴左侧部分实变影	未复查
病例 7	双侧多发浸润影	右侧病灶面积吸收 1/2 以上,左侧病灶基本吸收
病例 8	双侧多发浸润伴部分磨玻璃样影	双侧病灶基本吸收,磨玻璃样影明显变淡
病例 9	双侧多发浸润伴左侧部分实变影	实变影基本吸收,双侧病灶面积均吸收 1/2 以上
病例 10	双侧多发浸润伴右侧部分实变影	实变影基本吸收,双侧病灶面积均吸收 1/2 以上

NGS 检测均在送检后 24 h 内进行,而血培养、痰培养、血清 GM 试验等病原检查需要 3~5 d 检测时间。10 例患者中除 1 例 NGS 检测为阴性外,另外 9 例患者 NGS 检测均有阳性病原发现,其中 6 例 NGS 检测结果提示为单一病原,3 例患者为混合病原。10 例患者的 BALF、痰液和血液标本进行常规方法病原学检测,仅 1 例为阳性(病例 5),提示为 BALF 标本 GM 试验阳性。对于本研究中的患者人群,BALF 的 NGS 检测阳性率远高于常规病原学检测,两者间的不一致率高。并且 NGS 检测发现耶氏肺孢子菌、单纯疱疹病毒等少见或非预期病原。

2.3 患者抗菌药物的调整及抗感染治疗结果

9 例 NGS 检测有阳性病原的患者,根据 NGS、常规病原和影像综合结果来调整抗菌药物。抗菌药物调整后 3 例患者抗菌药物总数减少,且其

中 1 例有抗菌药物类别变化;3 患者抗菌药物总数不变,而这 3 例均有抗菌药物类别变化;3 例患者抗菌药物总数增加,但均有抗菌药物类别变化。其中有 3 例患者加用复方磺胺甲噁唑等药物治疗耶氏肺孢子菌,3 例患者加用伏立康唑抗真菌,1 例患者加用抗病毒药物阿昔洛韦治疗疱疹病毒,2 例患者加用抗结核药物。9 例患者经调整抗菌药物治疗后,8 例患者的体温完全正常,中位体温正常时间为 8.5(4.0~23.0) d,并且咳嗽、咳痰、气促等症状也逐渐消失,胸部影像学复查较治疗前好转。仅 1 例患者的抗菌治疗无效。

对于持续发热,但 NGS 检测阴性的 1 例患者,行 BALF 操作前胸部 CT 提示两肺影像上有病灶进展,但患者其他常规病原学检测也为阴性,并且患者的铁蛋白检测值高(3424.64 ng/mL,参考值范围 21.81~274.6 ng/mL),考虑该患者发热为非

感染原因,不排除噬血细胞综合征可能。给予短程糖皮质激素治疗后,患者体温迅速恢复正常,同时停用所有抗菌药物。

3 讨论

血液肿瘤患者发生的肺部感染原因复杂、多变,并且病原微生物不易在抗感染治疗早期确定^[3,7,9,12]。相对于痰液和血液标本,BALF 标本是更好的病原学检测标本^[13]。由于下呼吸道正常情况下是无菌状态,对于局灶性分布的肺部病变,纤维支气管镜可以到达病灶处取样,与传统病原学比较,NGS 可以同时检测成千上万种不同病原体,尤其适合少见、不易培养或临床上未常规开展的病原检测^[7,11-12]。在肺部感染患者中 NGS 方法对细菌、真菌和病毒检出率分别为 42%~85%、17%~93%和 35%~88%,而传统病原检测方法对三者的检出率分别为 8%~47%、8%~35%和 0~41%^[12]。Wang 等^[14]对接受免疫抑制治疗的患者,应用血液、痰液、BALF 和脑脊液等标本,分别采用传统方法和 NGS 方法进行病原学检查,NGS 方法不但对病原的检出率明显高于传统方法,而且 NGS 结果指导治疗的成功率高于经验性治疗。上述结果均提示对于肺部感染患者,应用 BALF 标本的 NGS 方法进行病原检测,可以提高临床抗感染处理水平和效率。

本研究中 9 例患者经 NGS 检测为阳性病原结果,而传统病原学检测仅有 1 例患者为阳性结果。与既往其他类似的研究比较,本研究中 NGS 检测的病原阳性率较高,而传统病原学方法阳性率相对较低。这主要与本研究入选的人群与其他研究有差异,以及主要统计 BALF 操作期间标本结果有关^[7,12,15-18]。本研究入选者均为血液肿瘤化疗后,虽然经过多线抗菌药物治疗,仍然难治性或反复发热的患者,所有患者在之前传统病原学检测中均未发现明确的病原菌,是在胸部影像学随诊中发现有肺部影像进展,才进行 BALF 和 NGS 检测。相信这是 NGS 阳性率远高于传统检测方法的重要原因。另外,该研究结果也提示对于这部分患者人群,NGS 方法在明确肺部感染病原菌方面的作用尤其重要。既往大部分有关肺部感染患者 NGS 病原检测的研究,大多集中在其与传统检测方法的比较上,而少有涉及 NGS 病原检测结果对肺部感染患者随后抗感染处理的影响^[7,11,15,18]。本研究除 1 例患者 NGS 和传统病原检测结果均阴性外,另外 9 例患者在 NGS 病原结果回报后,均对后续的抗菌药物做出调整,其中包括部分患者增加针对耶氏肺孢子菌的复方磺胺甲噁唑,针对疱疹病毒的阿昔洛韦等,这也提示对于以往抗菌治疗中未考虑到或不常见的病原微生物,NGS 检测有突出的优势^[11-12,19-20]。值得注意的是,有患者在药物调整后

停用了既往使用的部分抗菌药物,说明明确肺部感染病原后的抗菌治疗更加有针对性,不但可以减少不必要抗菌药物的无效使用,也可以避免药物使用产生毒副作用和降低相关用药成本。

对于唯一的 1 例 NGS 病原阴性患者,在短程激素和停用抗菌药物后,患者体温很快恢复正常,可见 BALF 的阴性病原结果对这一类患者群发热和鉴别诊断,同样有重要的临床参考价值。

综上所述,对于血液肿瘤患者化疗后的难治性、复发性发热,在经验性抗菌药物治疗无效,并且传统病原学检查阴性时,即使咳嗽、气喘等呼吸病症状不明显,也需要进行胸部影像学检查。一旦发现肺部影像有明显变化,尽早行 BALF 的 NGS 病原检测,不但有利于明确病原,且对后续抗菌药物的调整、治疗结果均有重要的临床意义。对于这部分患者群,出现新的肺部影像学改变时是行 BALF 的 NGS 病原检测的关键时间节点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 龚婧晔,肖志坚.骨髓增生异常综合征患者感染危险因素及预防[J].临床血液学杂志,2021,34(1):65-70.
- [2] 胡霞,陈乃耀.急性髓系白血病化疗合并感染的危险因素及风险评估[J].临床血液学杂志,2021,34(3):215-219.
- [3] Neshler L,Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia[J]. Infection 2014,42(1):5-13.
- [4] Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer[J]. J Oncol Pract,2019,15(1):19-24.
- [5] Jain H,Rengaraj K,Sharma V, et al. Infection Prevalence in Adolescents and Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in an Indian Tertiary Care Center [J]. JCO Glob Oncol,2020,6:1684-1695.
- [6] Zhu YG,Tang XD,Lu YT, et al. Contemporary Situation of Community-acquired Pneumonia in China: A Systematic Review[J]. J Transl Int Med,2018,6(1):26-31.
- [7] Zinter MS,Dvorak CC Mayday MY, et al. Pulmonary Metagenomic Sequencing Suggests Missed Infections in Immunocompromised Children[J]. Clin Infect Dis, 2019,68(11):1847-1855.
- [8] Chaoui D,Legrand O,Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia[J]. Leukemia,2004,18(4):670-675.
- [9] De La Cruz O,Silveira FP. Respiratory Fungal Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Clin Chest Med, 2017, 38 (4): 727-739.
- [10] Beigelman-Aubry C,Godet C,Caumes E. Lung infections: the radiologist's perspective [J]. Diagn Interv Imaging,2012,93(6):431-440.

据 Probit 分析算得试剂 A 和 D 的最低检测限分别为 356.9 和 252.9 copies/mL, 试剂 A 和 D 的分析灵敏度明显高于 B 和 C。有研究应用数字 PCR 发现试剂 A、B 和 D 的 LoD 分别为 484、968 和 484 copies/mL^[5], 而 FIND 研究发现试剂 D 每反应体系灵敏度为 10~50 copies/mL^[6], 这与本研究发现的相应试剂分析灵敏度有差异, 可能是由于所用试剂的批号、定值的溯源性以及梯度稀释的基质不同等因素所致。

综上所述, 4 种新型冠状病毒核酸检测试剂的分析性能存在差异, D 最优, A 次之, 明显优于 B 和 C。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第 8 版修订版)[EB/OL]. [2021-8-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202104/7de0b3837e8b4606a0594aeb0105232b/files/f192ac6e5567469db4f0a8691ca18907.pdf>.
- [2] WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [EB/OL]. [2021-08-10]. <https://covid19.who.int/>.
- [3] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制医疗救治组. 医疗机构新型冠状病毒核酸检测工作手册(试行第 2 版)[EB/OL]. [2021-8-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/b89bcd0813da41788688eb14787b3c72.shtml>.
- [4] 耿帆, 徐远东, 包一熙, 等. 四种全自动核酸提取系统对 2019-nCoV 假病毒提取效果的比较[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(10): 685-688.
- [5] Wang X, Yao H, Xu X, et al. Limits of Detection of 6 Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)[J]. Clin Chem, 2020, 66(7): 977-979.
- [6] FIND. SARS-COV-2 MOLECULAR ASSAY EVALUATION; RESULTS [EB/OL]. [2021-08-10]. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>.
(收稿日期: 2021-08-29 修回日期: 2021-10-21)
- (上接第 546 页)
- [11] d'Humières C, Salmona M, Dellière S, et al. The Potential Role of Clinical Metagenomics in Infectious Diseases: Therapeutic Perspectives[J]. Drugs, 2021, 81(13): 1453-1466.
- [12] Zheng Y, Qiu X, Wang T, et al. The Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing in Lower Respiratory Tract Infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 694756.
- [13] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): e56-93.
- [14] Wang S, Ai J, Cui P, et al. Diagnostic value and clinical application of next-generation sequencing for infections in immunosuppressed patients with corticosteroid therapy[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5): 227.
- [15] Huang J, Jiang E, Yang D, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing versus Traditional Pathogen Detection in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Infectious Lesions[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 567-576.
- [16] Fang X, Mei Q, Fan X, et al. Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Detection of Pathogens in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Ventilator-Associated Pneumonia Patients[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 599756.
- [17] 倪鸿昌, 严玉兰, 凌芳. 我院 136 例难治性肺部感染患者支气管肺泡灌洗液病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3630-3632.
- [18] 李德经. 肺泡灌洗液二代测序对肺部感染性疾病的诊断价值[J]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(4): 47-49.
- [19] Wu HH, Feng LF, Fang SY. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of severe pneumonia caused by Chlamydia psittaci[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 300.
- [20] Ramachandran PS, Wilson MR. Metagenomics for neurological infections-expanding our imagination[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(10): 547-556.
(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-01-07)