

• 论著—研究报告 •

宏基因二代测序技术在异基因造血干细胞移植后 结核分枝杆菌感染中的应用*

夏晶^{1,2} 蒋军红^{2,3} 赵晔^{1,2} 何雪峰^{1,2} 金松^{1,2} 徐婷^{1,2} 胡晓慧^{1,2} 吴小津^{1,2}
马骁^{1,2} 吴德沛¹ 陈苏宁¹ 陈峰^{1,2}

[摘要] 目的:探讨宏基因二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术在异基因造血干细胞移植后结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)感染中的应用。方法:收集 2018 年 1 月至 2020 年 5 月采用 mNGS 诊断的 11 例异基因造血干细胞移植后 MTB 感染患者的临床资料,回顾性分析患者的临床特征及治疗转归。结果:11 例患者中男 6 例,女 5 例;中位年龄 45(28~56)岁;结核类型主要为肺结核(9 例,81.8%),另外结核性脑膜炎和结核菌血症各 1 例;移植后并发 MTB 感染的中位时间为 4.1(1.1~12.1)个月。临床表现:以发热和呼吸道症状最常见,其中发热 7 例,呼吸道症状 8 例,1 例结核性脑膜炎患者表现为发热、头痛和癫痫。实验室检查:11 例患者中 3 例(27.3%)涂片抗酸染色阳性(2 例肺泡灌洗液,1 例脑脊液);9 例(81.8%)外周血 T-SPOT 阳性;5 例(45.5%)Xpert 阳性(4 例肺泡灌洗液,1 例脑脊液);1 例(9.1%)外周血 MTB-PCR 阳性。通过 mNGS 均检测出 MTB 序列数(1~154)。影像学表现:肺部 CT 表现为斑片状渗出影 7 例,纵隔旁团块影 1 例,多发粟粒状结节影 1 例,头颅 MRI 发现 1 例结核性脑膜炎患者大脑多发结节病灶。预后:经过积极治疗后 9 例患者获得 MTB 感染的治愈;1 例患者 MTB 感染经积极治疗后未获得病情控制,死于肺部严重混合感染;另外 1 例患者死亡原因为 MTB 感染,总体治愈率为 81.8%(9/11)。结论:mNGS 技术可以明显提高异基因造血干细胞移植后 MTB 的检出率,为临床早期精准治疗提供重要的病原学依据。

[关键词] 结核分枝杆菌感染;异基因造血干细胞移植;宏基因二代测序;诊断

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.009

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Application of metagenomic next-generation sequencing technology in mycobacterium tuberculosis infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

XIA Jing^{1,2} JIANG Junhong^{2,3} ZHAO Ye^{1,2} HE Xuefeng^{1,2} JIN Song^{1,2} XU Ting^{1,2}
HU Xiaohui^{1,2} WU Xiaojin^{1,2} MA Xiao^{1,2} WU Depei¹ CHEN Suning¹ CHEN Feng^{1,2}

(¹National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215000, China; ²Suzhou Hongci Blood Disease Hospital; ³Dushuhu Public Hospital Affiliated to Soochow University)

Corresponding author: CHEN Feng, E-mail: 13584861215@163.com

Abstract Objective: To explore the application of metagenomic next-generation sequencing(mNGS) technology in mycobacterium tuberculosis (MTB) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** The clinical data of 11 patients with MTB infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation diagnosed by mNGS from January 2018 to May 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** Of the 11 patients, there were 6 males and 5 females. The median age was 45(28-56) years old. The main type of tuberculosis was pulmonary tuberculosis(9 cases, 81.8%). Other types included 1 case of tuberculous meningitis and 1 case of tuberculous bacteremia. The median duration of MTB presentation after transplantation was 4.1 months(range 1.1-12.1 months). The clinical manifestations were mainly fever and respiratory symptoms, including 7 cases of

*基金项目:国家重点研发计划(No:2019YFC0840604);江苏省重点研发计划(No:BE2019798);江苏省科教强卫工程-临床医学中心(No:YXZZA2016002)

¹苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心(江苏苏州,215000)

²苏州弘慈血液病医院

³苏州大学附属独墅湖医院

通信作者:陈峰, E-mail:13584861215@163.com

fever, 8 cases of respiratory symptoms, and 1 case of tuberculous meningitis with fever, headache and epilepsy. Laboratory examination: Three out of 11 patients(27.3%) showed positive acid-fast staining on smears(2 cases of bronchoalveolar lavage fluid and 1 case of cerebrospinal fluid); 9 cases(81.8%) were T-SPOT positive in peripheral blood; 5 cases(45.5%) were Xpert positive(4 cases of bronchoalveolar lavage fluid and 1 case of cerebrospinal fluid); 1 case(9.1%) had positive peripheral blood MTB-PCR. The MTB sequence number of all the patients were detected by mNGS(between 1-154). Image findings: The chest CT showed patched shadow in 7 cases, mass shadow near mediastinum in 1 case, multiple miliary nodular shadow in 1 case. Brain MRI revealed multiple nodular lesions in one patient with tuberculous meningitis. After active treatment, 9 patients were cured of MTB infection, and 1 patient died of severe mixed infection in the lungs without control, the other one died of MTB infection, with an overall cure rate of 81.8%(9/11). **Conclusion:** mNGS technology can significantly improve the detection rate of MTB after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, providing important pathogenic basis for early and precise clinical treatment.

Key words mycobacterium tuberculosis; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; metagenomic next-generation sequencing; diagnosis

结核病是由结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)感染而形成的一种传染性疾病,因为诊断不容易,患者无法在第一时间得到规范化治疗,因此预后不佳,死亡率较高^[1]。快速、精确的诊断对于治疗及提高预后非常重要,传统的病原学检测技术检出率不高、周期长、漏诊率高,因此提升检测方法的特异度和灵敏度对结核病的预防及控制意义很大。宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)对标本中所有核酸进行无偏性测序,能够准确、快速地检测到病原微生物,近年来成为危重症、疑难、免疫缺陷等特殊人群病原体检测的一大利器^[2-3]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后 MTB 感染的发生率比普通人群高 10~40 倍^[4-6],我国 allo-HSCT 后 MTB 感染的临床研究主要为个案报道。我中心从 2018 年 1 月至 2020 年 5 月采用 mNGS 诊断 11 例 allo-HSCT 后 MTB 感染患者,分析其临床特征及治疗转归,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2018 年 1 月至 2020 年 5 月接受 allo-HSCT 并通过 mNGS 确诊为 MTB 感染的 11 例患者,既往均无结核病病史。11 例患者均为 allo-HSCT,其中单倍体移植 7 例,同胞供者全相合移植 3 例,无关供者全相合移植 1 例。1 例患者预处理方案采用全身照射(TBI)+环磷酰胺(CY),另外 10 例患者预处理方案均为改良白消安(BU)+CY 方案。11 例患者均完全植入,本中心常规方案预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的发生^[7]。

1.2 检测方法

①常规实验室检测方法一旦怀疑 MTB 感染,完善体液标本(包括脑脊液、痰液、肺泡灌洗液)生化、常规、抗酸染色和利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF, Xpert),外周血

结核菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)、影像学检查(包括胸部 CT、头部 MRI)等支持 MTB 感染方面的检查。②mNGS 检测方法无菌留取血液、脑脊液、肺泡灌洗液样本,送至华大医学检测中心进行微生物 mNGS 检测,通过提取核酸、建库、测序及数据的对比和判读,确定检出的 MTB 序列数(Reads)。

1.3 MTB 感染的判定

mNGS 对 MTB 阳性结果的判断,由于 MTB 为胞内致病菌,检测丰度较低,污染可能性不大,所以 MTB 检测的阈值应设定得相对较低^[8]。当 ≥ 1 个读数被映射到种或属水平时,MTB 感染被认为是阳性^[9]。

1.4 观察指标

统计分析造血干细胞移植后 MTB 感染患者的发病年龄、发病距移植的时间、结核类型、临床症状、影像检查、实验室检查、治疗及预后情况。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

11 例 allo-HSCT 后 MTB 感染患者中男 6 例,女 5 例;中位年龄 45(28~56)岁;移植后并发 MTB 感染的中位时间为 4.1(1.1~12.1)个月。结核类型主要为肺结核(9 例,81.8%),另外结核性脑膜炎和结核菌血症各 1 例。临床表现以发热和呼吸道症状为主,其中发热 7 例,呼吸道症状 8 例,1 例结核性脑膜炎患者表现为发热、头痛和癫痫。2 例患者发生急性 GVHD(aGVHD),3 例发生慢性 GVHD(cGVHD)。移植前均无结核病病史,供受体 T-SPOT 均阴性。11 例患者的临床资料详见表 1。

2.2 实验室及影像学检查

发病时 3 例(27.3%)患者涂片抗酸染色阳性(2 例肺泡灌洗液,1 例脑脊液);9 例(81.8%)外周血 T-SPOT 阳性;5 例(45.5%)Xpert 阳性(4 例肺泡灌洗液,1 例脑脊液);1 例(9.1%)外周血 MTB-PCR 阳性。通过 mNGS 均检测出 MTB 复合群序列数(1~154)。6 例(54.5%)患者合并其他病原体感染,包括 CMV(最常见)、肺炎克雷伯杆菌、曲

霉菌、肺炎支原体、耶氏肺孢子菌。影像学表现:肺部 CT 表现为斑片状渗出影 7 例,纵隔旁团块影

1 例,多发粟粒状结节影 1 例,头颅 MRI 发现 1 例结核性脑膜炎患者大脑多发结节病灶。

表 1 11 例经 mNGS 诊断 allo-HSCT 后 MTB 感染患者的临床特征及转归

例号	性别	年龄 / 岁	基础疾病	移植类型	预处理方案	干细胞来源	临床表现	结核类型	GVHD	合并感染
1	男	47	Ph ⁺ ALL	同胞全相合	改良 BU+CY	外周血	发热、咳嗽、咳痰	肺结核	皮肤 cGVHD	CMV
2	女	35	AML	同胞全相合	改良 BU+CY	外周血	发热、头痛、癫痫	结核性脑膜炎	无	无
3	女	35	MDS-EB2	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	咳嗽、咳痰	肺结核	无	无
4	男	30	Ph ⁺ ALL	同胞全相合	改良 BU+CY	外周血	发热	肺结核	皮肤 cGVHD	CMV、肺炎克雷伯杆菌
5	男	53	AML	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	发热、咳嗽、咳痰	肺结核	皮肤、肠道、肝脏 aGVHD	无
6	女	46	Ph ⁺ ALL	无关全相合	改良 BU+CY	外周血	咳嗽、咳痰	肺结核	皮肤 cGVHD	无
7	女	52	AML	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	咳嗽、咳痰	肺结核	无	肺炎支原体
8	男	28	T 淋母细胞淋巴瘤	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	发热、咳嗽、咳痰	肺结核	无	CMV、曲霉菌
9	男	30	ALL	单倍体	TBI+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	发热	结核菌血症	无	CMV
10	男	56	AML	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	发热、咳嗽、咳痰	肺结核	皮肤、肠道、肝脏 aGVHD	CMV、耶氏肺孢子菌
11	女	45	AA-PNH	单倍体	改良 BU+CY	骨髓+外周血+第三方脐血	咳嗽、咳痰	肺结核	无	无

例号	T-SPOT	其他检查	mNGS 样本	mNGS 检测 MTB 序列数	影像学	诊断距移植时间/月	治疗	转归
1	阳性	抗酸染色阳性 Xpert 阳性	肺泡灌洗液	10	右上肺斑片渗出影	2.7	HRE	存活
2	阳性	抗酸染色阳性 Xpert 阳性	脑脊液	5	大脑多发结节病灶	3.5	HRZML	存活
3	阳性	抗酸染色阴性 Xpert 阴性	肺泡灌洗液	6	双肺斑片渗出影	4.4	HRtEZL	存活
4	阳性	抗酸染色阳性 Xpert 阳性	外周血 肺泡灌洗液	5、24	双肺斑片渗出影	6.5	HREML	存活
5	阳性	抗酸染色阴性 Xpert 阴性	外周血 肺泡灌洗液	6、135	双肺斑片渗出影及条索影	5.6	HZML	死亡
6	阴性	抗酸染色阴性 Xpert 阴性	肺泡灌洗液	7	双肺斑片渗出影	12.1	HEML	存活
7	阴性	抗酸染色阴性 Xpert 阴性	肺泡灌洗液	11	双肺斑片渗出影及条索影	11.8	HEM	存活
8	阳性	抗酸染色阴性 Xpert 阳性	外周血 肺泡灌洗液	2、3	两肺弥漫性分布粟粒状微小结节影	2.7	HEML	死亡
9	阳性	MTB-PCR 阳性	外周血	13	无	1.1	HEZML	死亡
10	阳性	抗酸染色阴性 Xpert 阴性	肺泡灌洗液	154	双肺斑片渗出影及条索影	4.1	HEML	死亡
11	阳性	抗酸染色阴性 Xpert 阳性	肺泡灌洗液	1	左上肺纵隔旁团块影,临近肺野散在片状模糊影	3.1	HEZM	存活

Ph⁺ ALL: Ph 阳性急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓系白血病; MDS-EB2: 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多-2; AA-PNH: 再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿; CMV: 巨细胞病毒; H: 异烟肼; R: 利福平; E: 乙胺丁醇; Z: 吡嗪酰胺; M: 莫西沙星; Rt: 利福喷丁; L: 利奈唑胺。

2.3 治疗及预后

按照病情及发病距移植时间选择相应的抗结核药物(包括乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平或利福喷丁、莫西沙星、利奈唑胺),治疗原则为早期、适量、联合、规律、全程。治疗期间定期随访血常规、生化、影像学以及有无过敏、神经炎等不良反应,对病情进行评估并调整用药组合、剂量以及相应的支持治疗。经过积极治疗后 9 例患者获得 MTB 感染的治愈,总体治愈率为 81.8%,但后续例 8 患者死于本病复发,例 9 患者死于系统性腺病毒感染。例 10 患者同时合并 CMV、耶氏肺孢子菌混合感染,经积极治疗后病情未得到控制,死亡原因为肺部严重的混合感染;例 5 患者死亡原因为 MTB 感染。2 例治疗失败的患者均发生在仅 NGS 阳性组,这 2 例患者均行传统检测方法阴性,未得到及时治疗,后续经 NGS 检测诊断 MTB 感染,但由于未早期诊断,错过最佳治疗时机。

3 讨论

allo-HSCT 是治疗各种恶性血液系统肿瘤、重型再生障碍性贫血的重要措施^[10]。由于超大剂量的放化疗预处理、免疫抑制剂使用、GVHD 等导致细胞免疫功能重建迟缓,MTB 感染的发生率较正常人群升高 10~40 倍。造血干细胞移植后 MTB 感染的危险因素包括异基因来源的移植类型、含 TBI 预处理方案、预处理方案加用抗胸腺细胞球蛋白去除 T 淋巴细胞、移植后存在急慢性 GVHD、长期钙调磷酸酶抑制剂或激素等免疫抑制剂的使用^[11-14]。本组 11 例患者均为 allo-HSCT,2 例发生 III~IV 度 aGVHD,3 例发生 cGVHD,接受了长时间激素及钙调磷酸酶抑制剂等免疫抑制剂的使用。本组患者中单倍体移植 7 例,同胞供者全相合移植 3 例,无关供者全相合移植 1 例,4 例全相合移植中 3 例均存在 cGVHD,可能与发生 MTB 感染高度相关。

多数研究发现,造血干细胞移植后 MTB 感染多发生于移植后 1 年内。Kapoor 等^[12]研究发现,造血干细胞移植后并发结核的中位时间为 6.7 个月;Zeng 等^[5]研究报道,移植后发生结核的中位时间为 4.5 个月。本组患者移植后并发 MTB 感染的中位时间为 4.1(1.1~12.1)个月,与既往文献报道大体一致。

造血干细胞移植后 MTB 感染发病隐匿,临床症状不典型,传统的病原学检测方法阳性率低,影像学检查经典型肺结核的改变不明显,容易造成诊断不及时或漏诊^[15]。本组患者临床表现主要为发热、呼吸道症状,难以与 GVHD 和其他病原体感染相鉴别。仅 3 例患者体液标本抗酸染色阳性,5 例 Xpert 阳性,1 例 MTB-PCR 阳性,结核菌涂片法灵敏度为 27.3%,Xpert 灵敏度为 45.5%,因此提高

检测方法的特异度和灵敏度对结核病的防控具有重大意义。mNGS 可快速检测样本中的核酸序列,直接获得样本中所有微生物的种属水平及表达丰度、列出样本中可能的病原体^[16-18],该技术可快速准确地检测出标本中的 MTB^[19-21]。本组患者通过外周血、肺泡灌洗液、脑脊液标本行 mNGS 检测,检测出 MTB 复合群(序列数 1~154),按照《宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识》建议^[22],对于 MTB 等具有临床重要意义且较难检测的病原菌,检出 1 条特异性序列即可判定为阳性。本研究中 6 例患者常规检测方法与 mNGS 检测具有一致性,另外 5 例 MTB 感染患者常规检测无法明确病因,经验性治疗无效,经 mNGS 检测结合临床表现而最终确诊。mNGS 还能发现是否存在其他病原体感染,为综合治疗带来治疗依据。因此建议常规病原学检查未能明确致病原和(或)规范性经验抗感染治疗无效者,建议进一步完善常规病原学检测的同时,或在其基础上开展 mNGS 检测。

结核病确诊后规范治疗是提高预后的关键,统筹结核病与其他移植后并发症的治疗,评估病情,兼顾治疗混合性感染,适当取舍免疫抑制剂。采用标准的三联或四联抗结核治疗效果较好,多数能获得病情缓解。结合患者既往用药情况、本地区耐药 MTB 菌株流行情况,本组患者在三联或四联基础上加用莫西沙星、利奈唑胺等药物。利福平可导致肝脏的药物代谢功能增强,导致环孢素 A 浓度降低,对于移植后并发结核的患者不建议使用利福平。经过积极治疗后 9 例患者获得 MTB 感染的治愈;1 例患者 MTB 感染经积极治疗后病情未得到控制,死于肺部严重的混合感染;1 例患者死亡原因为 MTB 感染,总体治愈率为 81.8%。

MTB 感染是造血干细胞移植术后少见的机会性感染,需要提高诊断准确率,减少诊断不及时及漏诊。mNGS 作为一种新型病原学检测技术,在感染性疾病病原体鉴定中表现出了较大的潜力及优势,可以明显提高 allo-HSCT 后 MTB 的检出率,为临床早期精准治疗提供重要的病原学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙雯雯,顾瑾,范琳.宏基因组二代测序对不同类型结核病的诊断价值[J].中华结核和呼吸学杂志,2021,44(5):96-100.
- [2] 吴艳璐,陈峰,赵晔,等.宏基因组学测序技术诊断单倍体造血干细胞移植后腺病毒感染 6 例临床分析[J].中华血液学杂志,2022,10(3):869-872.
- [3] 《中华传染病杂志》编辑委员会.中国宏基因组学二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J].中华传染病杂志,2020,11(9):681-689.
- [4] Bournon C, Camacho-Hernandez R, Fierro-Angulo

- OM, et al. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(7):1350-1354.
- [5] Zeng QZ, Zhang YY, Wu YJ, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Active Tuberculosis following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6): 1203-1209.
- [6] Lee HJ, Lee DG, Choi SM, et al. The demanding attention of tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: High incidence compared with general population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173250.
- [7] 夏晶,陈苏宁,陈佳,等.单倍型造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症 17 例疗效和安全性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(11):904-907.
- [8] Wang S, Chen Y, Wang D, et al. The feasibility of metagenomic next-generation sequencing to identify pathogens causing tuberculous meningitis in cerebrospinal fluid [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1993.
- [9] Simner PJ, Miller S, Carroll KC. Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(5):778-788.
- [10] 任瑞瑞,马梁明,王涛,等.单倍体与同胞相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效观察 [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):44-48.
- [11] Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(12):e359-e369.
- [12] Kapoor J, Mirgh SP, Khushoo V, et al. Study of clinical characteristics, risk factors and outcomes for tuberculosis post allogeneic stem cell transplant: never count it out [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 20499361211008674.
- [13] Yang A, Shi J, Luo Y, et al. Allo-HSCT recipients with invasive fungal disease and ongoing immunosuppression have a high risk of developing tuberculosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):20402.
- [14] Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:231.
- [15] 中华医学会血液学分会, 中华医学会结核病学分会. 异基因造血干细胞移植患者合并结核分枝杆菌感染诊断与治疗中国专家共识 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(2):98-105.
- [16] Jacob HJ. Next-Generation Sequencing for Clinical Diagnostics [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(16): 1557-1558.
- [17] 郝山凤,王一浩,李丽娟,等.外周血宏基因组二代测序技术在血液病合并发热患者中的临床应用价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(5):766-770.
- [18] Liu HB, Zhang Y, Yang J, et al. Application of mNGS in the etiological analysis of lower respiratory tract infections and the prediction of drug resistance [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1):e0250221.
- [19] Huang Z, Zhang C, Hu D, et al. Diagnosis of osteoarticular tuberculosis via metagenomic next generation sequencing: A case report [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(2):1184-1188.
- [20] Ai Jing-Wen, Li Yang, Cheng Qi, et al. Diagnosis of local hepatic tuberculosis through next-generation sequencing: smarter, faster and better [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(3):178-181.
- [21] 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.
- [22] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(2): 107-120.

(收稿日期:2023-07-27)