

肺泡灌洗液mNGS在肺部感染性疾病中的应用价值研究

梁宏宇, 姚旭, 王强*

青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月31日

摘要

目的: 分析肺泡灌洗液(BALF)宏基因二代测序技术(mNGS)在社区获得性肺炎及支气管扩张合并肺部感染两种常见肺部感染性疾病中的应用价值。方法: 对2022年10月14日至2023年6月21日于青岛大学附属医院住院治疗的138例肺部感染患者进行回顾性分析, 包括106例社区获得性肺炎患者与32例支气管扩张合并肺部感染患者的临床资料; 分析两种疾病BALFmNGS病原学检出阳性率、病原体分布情况、与传统病原学培养一致率、不同临床特征与BALFmNGS阳性检出率的相关性及治疗方案变更情况。结果: BALFmNGS病原学检出阳性率显著高于传统病原学培养($\chi^2 = 96.667, P < 0.001$), BALFmNGS病原体检出株数明显高于传统病原学培养, 在BALFmNGS与传统病原学培养均阳性时, 两种疾病mNGS结果均能大部分覆盖传统病原学培养, 且两种疾病BALFmNGS覆盖率无显著差异($P > 0.05$)。对于不同临床特征患者BALFmNGS病原体检出阳性率的比较中, 仅预后情况有统计学意义($P < 0.05$), 整体上, 患者行mNGS后方案变更率为49.3%, 且两组方案变更率无统计学差异($P > 0.05$)。结论: 应用BALFmNGS可以显著提高社区获得性肺炎及支气管扩张合并肺部感染两种常见感染性疾病的病原体检出率。BALFmNGS在两种疾病的病原体检出中都能够大部分覆盖传统病原学检查结果且大多数临床特征对于BALFmNGS的检出阳性率无明显相关性。此外, 患者在行BALFmNGS之后约有一半的治疗方案发生变更。BALFmNGS在肺部感染的诊断及治疗中有较高的可靠性及临床应用价值。

关键词

宏基因二代测序, 社区获得性肺炎, 支气管扩张, 病原学诊断, 支气管肺泡灌洗液

Study on the Application Value of BALFmNGS in Lung Infectious Diseases

Hongyu Liang, Xu Yao, Qiang Wang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To analyze the application value of broncho alveolar lavage fluid (BALF) metagenomics next generation sequencing (mNGS) in community acquired pneumonia and bronchiectasis with pulmonary infection, two common pulmonary infectious diseases. **Method:** A retrospective analysis was conducted on 138 hospitalized patients with pulmonary infections at Qingdao University Affiliated Hospital from October 14, 2022 to June 21, 2023, including clinical data of 106 community-acquired pneumonia patients and 32 patients with bronchiectasis combined with pulmonary infections; analyze the positive rate of BALFmNGS pathogen detection, pathogen distribution, consistency with conventional pathogen culture, correlation between different clinical features and BALFmNGS positive detection rate, and changes in treatment plans for two diseases. **Result:** The positive rate of BALFmNGS pathogen detection was significantly higher than that of conventional pathogen culture ($\chi^2 = 96.667$, $P < 0.001$), the number of plants detected by BALFmNGS pathogen examination was significantly higher than that of conventional pathogen culture. When both BALFmNGS and conventional pathogen culture were positive, the mNGS results of both diseases could mostly cover conventional pathogen culture, and there was no significant difference in BALFmNGS coverage between the two diseases ($P > 0.05$). In the comparison of positive rates of BALFmNGS pathogen examination for patients with different clinical characteristics, only the prognosis was statistically significant ($P < 0.05$). Overall, the change rate of protocol after mNGS treatment was 49.3%, and there was no statistically significant difference in the change rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of BALFmNGS can significantly improve the detection rate of pathogens of community acquired pneumonia and bronchiectasis with lung infection, two common infectious diseases. BALFmNGS can mostly cover the results of conventional pathogen tests in both disease pathogen examinations, and most clinical features have no significant correlation with the positive detection rate of BALFmNGS. In addition, about half of the treatment plans for BALFmNGS patients have changed. BALFmNGS has high reliability and clinical application value in the diagnosis and treatment of pulmonary infections.

Keywords

mNGS, Community Acquired Pneumonia, Bronchiectasia, Etiological Diagnosis, BALF

Copyright © 2024 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

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)及支气管扩张是临床上常见两种的肺部感染性疾病。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌以及肺炎支原体等为社区获得性肺炎常见的感染病原体, 铜绿假单胞菌以及流感嗜血杆菌等为支气管扩张常见的感染病原体[1] [2]。临床我们常针对这些常见感染病原体进行经验性抗感染治疗或者选用广谱抗生素。然而, 对于一些存在着高危因素的肺部感染患者, 经验性抗感染治疗往往表现欠佳[3] [4], 所以如何迅速判断致病微生物至关重要。然而传统病原学培养存在着较多缺陷, 譬如培养周期长, 阳性率低, 难以检测出病毒及多种罕见病原体等[5]。随着分子检测技术的日益兴起, 宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)能够对标本中病原体的核酸序列信息

进行基因测序，具有速度快，敏感度高，覆盖范围广等特点，尤其是对于少见的，非典型病原体的检出具有重要的临床应用价值[6] [7]。本研究对 138 例既采用传统病原学培养又采用肺泡灌洗液 mNGS (BALFmNGS)技术的肺部感染患者进行回顾性分析，包括 106 例社区获得性肺炎患者与 32 例支气管扩张合并肺部感染患者，通过 BALFmNGS 与传统病原学培养的比较，探讨 BALFmNGS 在肺部感染病原体检出及指导治疗方面的临床应用价值，同时分析比较两组患者之间病原学检出的构成并分析影响其检出率的因素，以期 mNGS 在两种疾病中的应用提供参考。

2. 对象与方法

2.1. 对象

我们对 2022 年 10 月 14 日至 2023 年 6 月 21 日于青岛大学附属医院住院治疗的 138 例肺部感染患者进行回顾性分析，包括社区获得性肺炎患者 106 例，支气管扩张合并肺部感染患者 32 例。获取并分析患者常规临床资料、影像学表现、实验室检查结果以及病原学检测等相关资料。社区获得性肺炎及支气管扩张症诊断标准分别符合《成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》[8]以及《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》[9]。

2.2. 方法

2.2.1. 观察指标

观察并记录患者的一般临床资料，相应的实验室检查结果、胸部 CT 检查结果以及病原学检查结果。患者一般临床资料包括性别、年龄、是否吸烟、临床表现、行 BALFmNGS 前住院天数、行 BALFmNGS 前是否使用抗生素以及使用时长。实验室检查包括血常规及 CRP，病原学检查结果包括 BALF 培养及 BALFmNGS 结果。

2.2.2. 留取标本

患者入院后通过支气管肺泡灌洗术采集并留取两份 BALF，一份行传统病原学检测，包括细菌、真菌涂片及培养、抗酸染色、结核菌培养以及结核/非结核核酸检测，另一份样本进行病原菌 mNGS 检测。依照《全国临床检验操作规程》进行 BALF 标本的采集和保存。

2.2.3. 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析，采用 χ^2 检验进行组间比较， $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 比较 BALFmNGS 和传统病原学培养的阳性率

Table 1. Comparison of mNGS and traditional pathogenetic culture positivity rates [n (%)]

表 1. mNGS 与传统病原学培养阳性率比较[n (%)]

组别	检测方法	阳性	阴性	合计
总体	传统培养检测	47 (34.06)	91 (65.94)	138 (100)
	BALFmNGS 检测	126 (91.30)	12 (8.70)	138 (100)
社区获得性肺炎组	传统培养检测	36 (33.96)	70 (66.04)	106 (100)
	BALFmNGS 检测	96 (90.57)	10 (9.43)	106 (100)
支气管扩张合并肺部感染组	传统培养检测	11 (34.37)	21 (65.63)	32 (100)
	BALFmNGS 检测	30 (93.75)	2 (6.25)	32 (100)

通过表 1 可见, 在所有 138 例患者中, BALFmNGS 检测结果呈阳性的有 126 例, 阴性的有 12 例, 阳性率为 91.30%; 传统病原学培养结果呈阳性的有 47 例, 阴性的有 91 例, 阳性率为 34.06%; BALFmNGS 检测阳性率显著高于传统病原学培养, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 96.667, P < 0.001$)。对于 106 例社区获得性肺炎患者及 32 例支气管扩张合并肺部感染患者, BALFmNGS 检测阳性率同样显著高于传统病原学培养, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 72.273, P < 0.001; \chi^2 = 24.501, P < 0.001$)。

3.2. 两组 BALFmNGS 检测和传统病原学培养病原体分布情况

在 106 例社区获得性肺炎患者中, 96 例患者 BALFmNGS 检测呈阳性, BALF 中总共检测出 432 株病原体, 包括 337 株细菌、38 株真菌、50 株病毒以及 7 株特殊病原体。36 例患者传统病原学培养结果呈阳性, BALF 中总共检测出 47 株病原体, 包括 24 株细菌以及 23 株真菌(见图 1)。在 32 例支气管扩张合并肺部感染患者中, 30 例患者 BALFmNGS 检测呈阳性, BALF 中总共检测出 91 株病原体, 包括 90 株细菌以及 1 株特殊病原体。11 例患者传统病原学培养结果呈阳性, BALF 中总共检测出 16 株病原体, 包括 13 株细菌以及 3 株真菌(见图 2)。

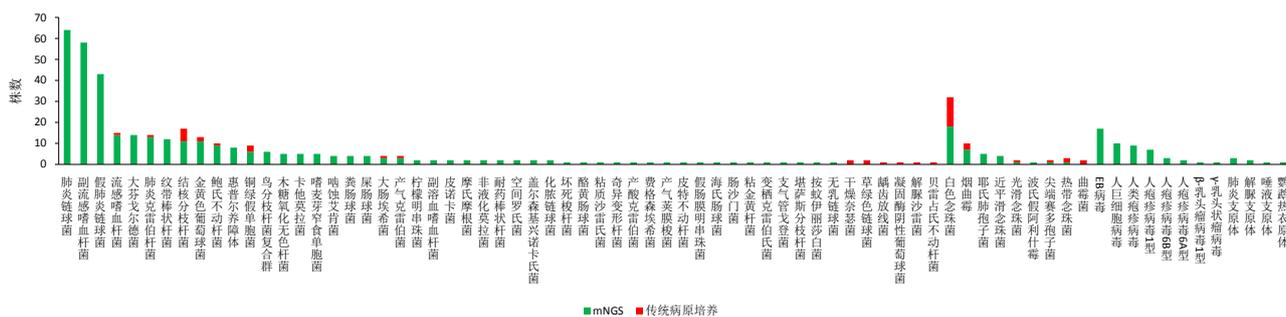


Figure 1. Distribution of pathogens in BALFmNGS and traditional pathogen cultures of patients with community-acquired pneumonia
图 1. 社区获得性肺炎患者 BALFmNGS 与传统病原培养病原体分布情况

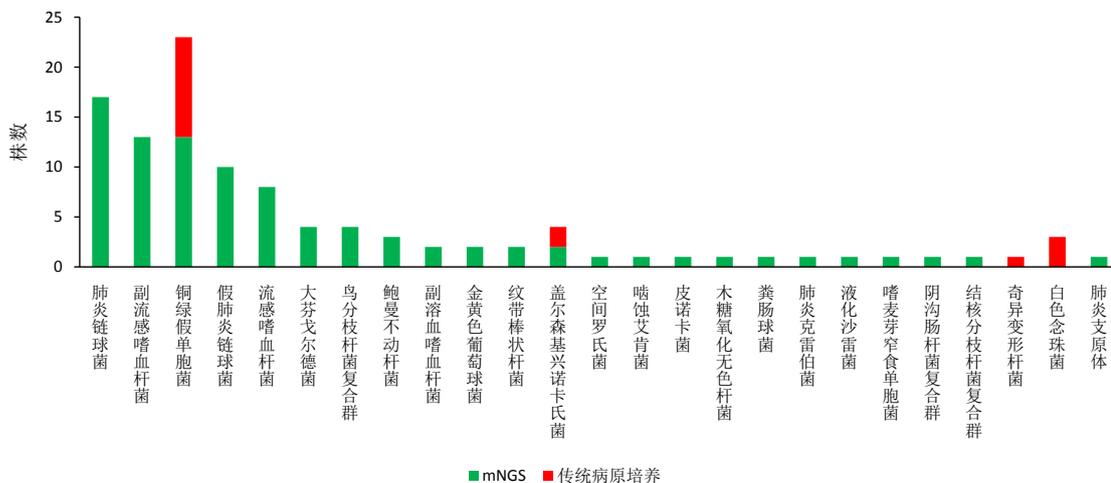


Figure 2. Distribution of pathogens in BALFmNGS and traditional pathogen cultures in patients with bronchiectasis combined with lung infection
图 2. 支气管扩张合并肺部感染患者 BALFmNGS 与传统病原培养病原体分布情况

3.3. 两组 BALFmNGS 与传统病原学培养病原检出一致率的比较

在 36 例传统病原培养阳性的社区获得性肺炎患者中, 34 例 mNGS 检测为阳性, 阳性率为 94.44%。

在其中 19 例 mNGS 病原学检测结果能够完全覆盖传统培养病原学检测结果, 6 例 mNGS 病原学检测结果能够部分覆盖传统病原学检测结果, 9 例 mNGS 病原学检测结果与传统病原学检测结果完全不一致(见图 3)。在 11 例传统病原培养阳性的支气管扩张合并肺部感染患者中, 10 例 mNGS 检测为阳性, 阳性率为 90.91%。这其中 8 例 mNGS 病原学检测结果能够完全覆盖传统培养病原学检测结果, 2 例 mNGS 病原学检测结果能够部分覆盖传统病原学检测结果, 没有 mNGS 病原学检测结果与传统病原学检测结果完全不一致的情况(见图 4)。对两组病原覆盖率进行比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

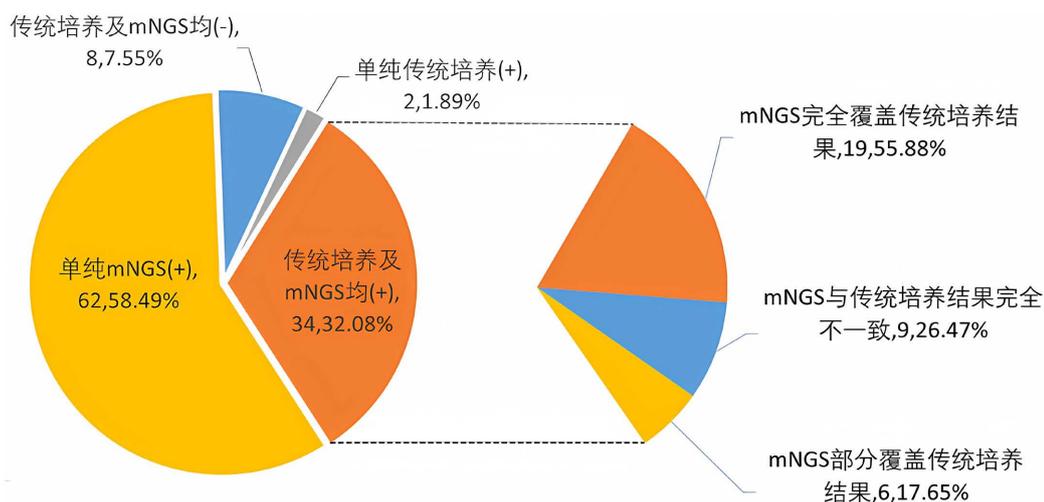


Figure 3. Comparison of the concordance rate between traditional pathogen cultures and BALFmNGS in patients with community-acquired pneumonia

图 3. 社区获得性肺炎患者传统病原学培养与 BALFmNGS 一致率的比较

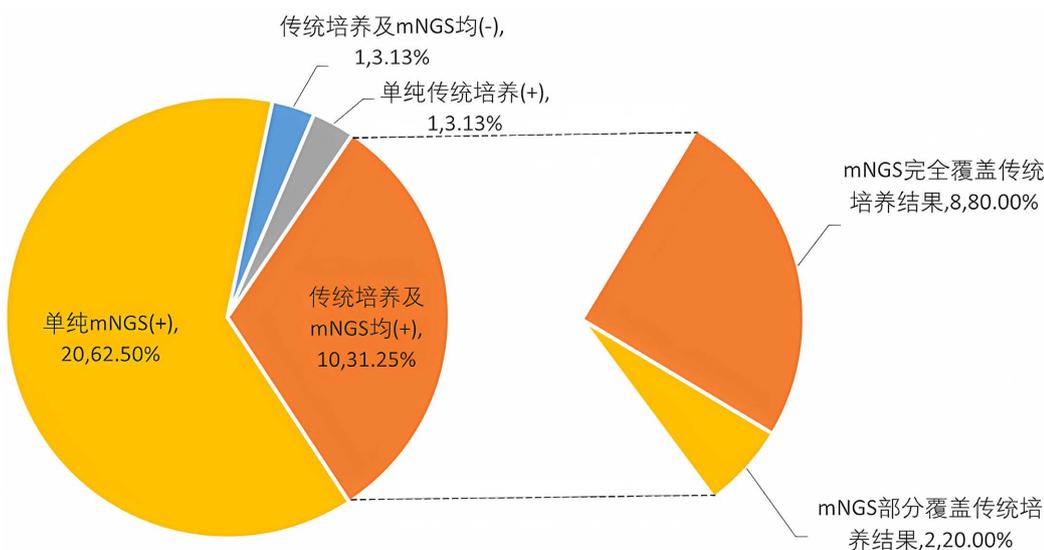


Figure 4. Comparison of the concordance rate between traditional pathogen cultures and BALFmNGS in patients with bronchiectasis combined with lung infection

图 4. 支气管扩张合并肺部感染患者传统病原学培养与 BALFmNGS 一致率的比较

3.4. 比较不同临床特征患者 BALFmNGS 检出阳性率

对已收集的患者一般临床资料, 血常规、CRP、胸部 CT 结果, 行 mNGS 前的住院天数和应用抗生

素情况以及方案变更和预后情况进行分类，然后比较不同临床特征患者的 BALFmNGS 检出的阳性率是否存在差异，见表 2。结果表明仅预后情况好转的患者 BALFmNGS 检出阳性率高于预后情况未明显好转的患者，差异有统计学意义($P < 0.05$)；其余不同临床特征患者组间比较均没有统计学意义($P > 0.05$)。

Table 2. Comparison of BALFmNGS positive detection rates in patients with different clinical characteristics

表 2. 不同临床特征患者 BALFmNGS 阳性检出率的比较

影响因素		例数	BALFmNGS 阳性数	X ² 值	P 值
性别	男	85	75	1.716	0.190
	女	53	51		
年龄	>65 岁	43	40	0.024	0.876
	≤65 岁	95	86		
吸烟情况	有	45	39	1.046	0.306
	无	93	87		
发热	有	42	38	0.000	1.000
	无	96	88		
咳嗽	有	117	105	1.244	0.265
	无	21	21		
咳痰	有	100	88	3.597	0.058
	无	38	38		
胸闷	有	72	64	1.106	0.293
	无	66	62		
影像学是否提示肺部感染	是	128	117	0.000	1.000
	否	10	9		
有无呼吸衰竭	有	10	10	0.185	0.667
	无	128	116		
血白细胞	>10	107	100	1.706	0.192
	≤10	31	26		
血淋巴细胞	>0.8	126	117	2.439	0.118
	≤0.8	12	9		
CRP	> 8	70	64	0.003	0.958
	≤8	68	62		
行 mNGS 前是否使用抗生素	是	125	113	0.425	0.514
	否	13	13		
行 mNGS 前使用抗生素天数	>1 周	111	103	0.770	0.380
	≤1 周	27	23		
行 mNGS 后方案是否变更	是	69	66	3.286	0.070
	否	69	60		
预后	好转	68	66	5.591	0.018
	未好转	70	60		

3.5. 各组行 BALFmNGS 后的治疗方案变更情况

对患者行 BALFmNGS 后的治疗方案变更率进行分析，所有患者行 mNGS 后方案变更率为 49.3%，社区获得性肺炎组行 mNGS 后方案变更率为 53.8%，支气管扩张合并肺部感染组方案变更率 34.4%，两组方案变更率无统计学差异($P = 0.054$) (见图 5)。

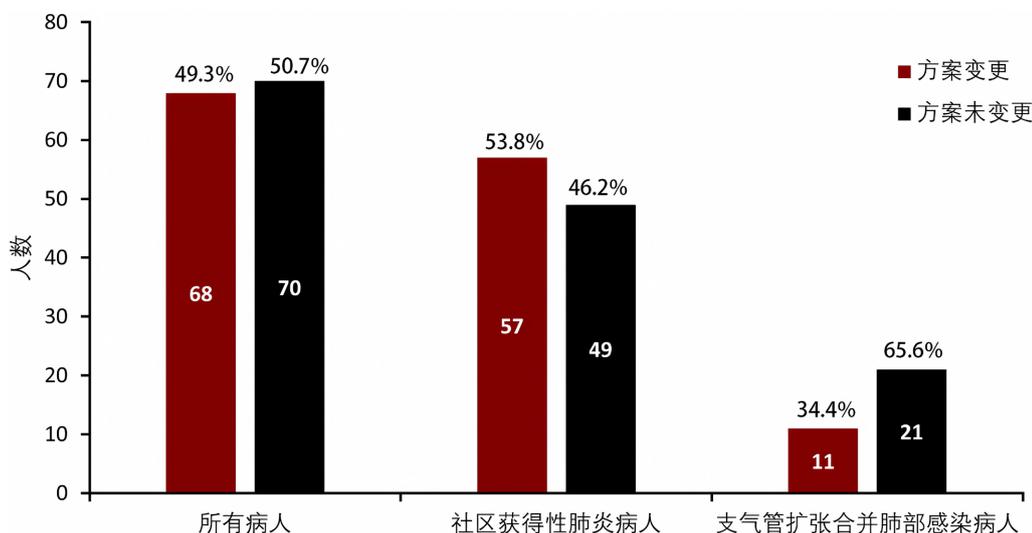


Figure 5. Comparison of changes in treatment regimen after BALFmNGS in patients with two types of infectious lung diseases

图 5. 两种肺部感染性疾病患者行 BALFmNGS 后的治疗方案变更比较

4. 讨论

社区获得性肺炎与支气管扩张合并感染是常见的两类的肺部感染，在全球范围内发病率与死亡率较高。对于两种疾病的治疗，在快速经验性抗感染治疗的同时及时明确致病病原体至关重要[10] [11]。BALF 作为临床上常用的病原体检测标本，其传统培养具有阳性率低，培养时间长等缺点，而 mNGS 作为近几年的新兴技术，目前在临床上也得到了广泛的应用[12]。为探究 mNGS 在两种常见肺部感染性疾病中的诊断价值，本研究回顾性比较了行 mNGS 后患者的病原菌检出阳性率、与传统培养相比病原菌覆盖程度、治疗方案变更率等。本研究表明，BALFmNGS 是非常有价值的检查，可明显提高两种疾病病原菌检出的阳性率。

mNGS 因其检测速度快、覆盖病原体范围广且对大多数病原菌具有高敏感性等优点，在肺部感染性疾病的诊断中扮演重要角色[13] [14]。本研究中 BALFmNGS 整体阳性率(91.30%)显著高于传统病原学培养(34.06%)，这与既往文献描述的一致[15] [16]，其在两种疾病中也分别显著高于传统病原学培养。这表明应用 BALFmNGS 技术能够大幅度增加病原体的阳性检出率。

对于病原体检测，既往研究表明 BALFmNGS 的病原体株数检出量明显高于传统病原学培养，与本研究结果相符[17]。

通过 mNGS 技术，于 96 例社区获得性肺炎患者的 BALF 中检测到 432 株病原体，包括 337 株细菌、38 株真菌、50 株病毒以及 7 株特殊病原体，检出株数最多的细菌前三位分别为肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌、假肺炎链球菌。而在 36 例 BALF 传统病原学培养阳性的社区获得性肺炎患者中，共检测到 47 株病原体，包括 24 株细菌以及 23 株真菌。于 30 例 BALFmNGS 阳性的支气管扩张合并肺部感染患者中，共检测到 91 株病原体，包括细菌 90 株以及 1 株特殊病原体，检出株数最多的细菌前三位分别为肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌。而 11 例传统病原学培养阳性的支气管扩张合并肺部感染患者中，共检测到 16 株病原体，包括 13 株细菌以及 3 株真菌。可见 BALFmNGS 很明显在各种病原体尤其是病毒及特殊病原体上有其检测优势，这与既往的文献报道一致[18] [19]。

为了评估 BALFmNGS 在肺部感染性疾病诊断中的可靠性，本研究对 BALFmNGS 与传统病原学培养病原体检出一致率进行了比较。结果提示在社区获得性肺炎患者中 BALFmNGS 与传统病原学培养均阳

性时, BALFmNGS 的覆盖率为 73.53%, 其中 55.88%能够完全覆盖传统培养结果, 17.65%能部分覆盖传统培养结果; 在支气管扩张合并肺部感染患者中, BALFmNGS 的覆盖率为 100%, 其中 80%能够完全覆盖传统培养结果, 20%能部分覆盖传统培养结果。经统计学检验, 两种疾病 BALFmNGS 覆盖率无显著差异。可见 BALFmNGS 结果能够大部分覆盖传统病原学培养结果, 具有较高的可靠性[20]。

对于不同临床特征患者, 经检验仅预后情况与 BALFmNGS 检出阳性率存在相关关系。性别、年龄、吸烟情况、常见临床症状、影像学、实验室检查及行 mNGS 前是否应用抗生素及抗生素应用天数均与 BALFmNGS 检出阳性率无明显相关性。这意味着行 BALFmNGS 前的限制条件减少, 对临床应用 BALFmNGS 进行病原学检出的时机具有一定的指导价值[21]。行 BALFmNGS 后, 接近半数的患者治疗方案发生了调整, 整体为 49.3%, 社区获得性肺炎组为 53.8%, 支气管扩张合并肺部感染组为 34.4%, 两组方案变更率无明显差异。可见 BALFmNGS 对于不同类型的肺部感染性疾病均具有较强的治疗指导意义。

由于本次样本量较少, 有待后续进行大样本量临床研究进行验证, 以增加结论可靠性。此外, 本研究为回顾性研究, 暂未进一步统计 BALFmNGS 检测的敏感度、特异度以及阳性预测值、阴性预测值, 因此具有一定的局限性。

总体来说, BALFmNGS 的应用可以显著提高社区获得性肺炎及支气管扩张合并肺部感染两种常见感染性疾病的病原体检出率, 尤其是对于病毒及特殊病原体的检出。此外, BALFmNGS 在两种疾病的病原体检出中都能够大部分覆盖传统病原学检查结果且大多数临床特征对于 BALFmNGS 的检出阳性率无明显相关性。约有一半的患者在行 BALFmNGS 后方案发生了变更。因此, BALFmNGS 在肺部感染的诊断及治疗中有较高的可靠性及临床应用价值。

参考文献

- [1] Olson, G. and Davis, A.M. (2020) Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*, **323**, 885-886. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21118>
- [2] Flume, P.A., Chalmers, J.D. and Olivier, K.N. (2018) Advances in Bronchiectasis: Endotyping, Genetics, Microbiome, and Disease Heterogeneity. *The Lancet*, **392**, 880-890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7)
- [3] 曹孟孟. 老年社区获得性肺炎初始经验性抗感染治疗分析[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2021. <https://doi.org/10.27648/d.cnki.gzxhu.2020.000641>
- [4] Prina, E., Ranzani, O.T. and Torres, A. (2015) Community-Acquired Pneumonia. *The Lancet*, **386**, 1097-1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60733-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60733-4)
- [5] Miao, Q., Ma, Y., Wang, Q., et al. (2018) Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing When Applied to Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, S231-S240. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy693>
- [6] Li, H., Gao, H., Meng, H., et al. (2018) Detection of Pulmonary Infectious Pathogens from Lung Biopsy Tissues by Metagenomic Next-Generation Sequencing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, 205. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00205>
- [7] 何静, 黄丹辉, 董航明, 蔡绍曦. 二代测序技术检测呼吸道非典型病原体应用进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2598-2602.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [9] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321.
- [10] Rothberg, M.B. (2023) Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, **175**, ITC49-ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC202204190>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404672/>
- [11] Cohen, R. and Shteinberg, M. (2023) Diagnosis and Evaluation of Bronchiectasis. *Clinics in Chest Medicine*, **43**, 7-22.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236562/>
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.001>
- [12] Diao, Z., Han, D., Zhang, R. and Li, J. (2022) Metagenomics Next-Generation Sequencing Tests Take the Stage in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Journal of Advanced Research*, **38**, 201-212. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.012>
- [13] Parize, P., Muth, E., Richaud, C., *et al.* (2017) Untargeted Next-Generation Sequencing-Based First-Line Diagnosis of Infection in Immunocompromised Adults: A Multicentre, Blinded, Prospective Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 574.e1-574.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.006>
- [14] 孟贝贝, 刘海潮, 胡振红, 屈磊, 方瑶. 宏基因组二代测序在肺部感染病原诊断中的价值[J]. 中国热带医学, 2023, 23(11): 1173-1179. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=sSXGFc3NEDJdc3_dtbcxy6SoTm9E07HUoKGjNyDzqKAW5yeO_cNQSSwUPu_qcQalmrSPytdeYusl72bJl4QmxaFfTuCXihLbVHaJ5CJsJcscXDw7rYK0unzKUPVh7udkUICajC7K_a0=&uniplatfom=NZKPT&language=CHS
- [15] Li, Y., Sun, B., Tang, X., *et al.* (2020) Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Bronchoalveolar Lavage Diagnostics in Critically Ill Patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**, 369-374. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03734-5>
- [16] Chen, Y., Feng, W., Ye, K., *et al.* (2021) Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Pulmonary Infectious Pathogens from Bronchoalveolar Lavage Samples. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 541092. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.541092>
- [17] Goldberg, B., Sichtig, H., Geyer, C., Ledebor, N. and Weinstock, G.M. (2015) Making the Leap from Research Laboratory to Clinic: Challenges and Opportunities for Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnostics. *mBio*, **6**, e01888-e01815. <https://doi.org/10.1128/mBio.01888-15>
- [18] Fang, X., Mei, Q., Fan, X., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Detection of Pathogens in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Ventilator-Associated Pneumonia Patients. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 599756. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.599756>
- [19] Lin, P., Chen, Y., Su, S., *et al.* (2022) Diagnostic Value of Metagenomic Next-Generation Sequencing of Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Suspected Pneumonia in Immunocompromised Patients. *BMC Infectious Diseases*, **22**, 416. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07381-8>
- [20] 方莉, 张建勇. 支气管肺泡灌洗液 mNGS 在 79 例疑似社区获得性肺炎患者病原学诊断中的应用[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(3): 278-285.
- [21] 钮月英, 吴晓虹, 应可净. 肺泡灌洗液宏基因组二代测序技术对下呼吸道感染病原体检测的优势[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(9): 754-758. <https://doi.org/10.19538/j.nk2020090111>