

·临床研究·

mNGS在EICU脓毒症患者中的临床应用及影响因素

杜静¹, 林帆荣¹, 张洁¹, 杨正飞²

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院急诊科, 广东广州 510120; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院重症医学科, 广东广州 510120)

摘要:【目的】在急诊重症监护室(EICU)脓毒症患者中,探讨宏基因高通量测序技术(mNGS)的临床应用价值及其指导精准抗感染治疗的意义,并分析影响mNGS阳性检出率及患者预后的关键因素。【方法】回顾性分析2020年11月至2024年10月在中山大学孙逸仙纪念医院EICU收治的524例脓毒症患者临床资料,比较mNGS与传统培养在阳性检出率、病原体构成及一致性方面的差异;评估感染部位、基础疾病及免疫状态对mNGS阳性检出率的影响,并分析根据mNGS结果调整抗感染方案对患者预后的作用。【结果】mNGS阳性检出率显著高于传统培养(85.11% vs. 47.14%, $P < 0.001$)。mNGS可快速识别稀有及混合感染病原体,且在免疫抑制及血液系统疾病患者中阳性检出率更高($P < 0.05$)。根据mNGS结果调整抗感染方案在短期临床疗效方面差异不大,但患者的28 d病死率存在显著差异(调整组39.1%、未调整组76.3%、支持组31.4%; $\chi^2 = 22.44$, $P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,多因素分析显示,年龄和呼吸机使用是病原学阳性检出的独立影响因素;年龄、冠心病、SOFA评分、胆红素水平及呼吸机和血管活性药物使用是28 d死亡的独立危险因素,而血小板及肾功能状态呈现一定保护作用。根据mNGS结果调整抗感染方案的患者,临床改善趋势明显,抗生素疗程和发热缓解时间缩短,28 d病死率呈下降趋势。【结论】mNGS在EICU脓毒症患者病原学诊断中具有高灵敏度和广覆盖优势,为精准抗感染治疗提供重要依据。患者的年龄、基础疾病、疾病严重程度及器官功能状态是影响病原学检出率与短期预后的关键因素,为临床识别高危患者和优化治疗策略提供参考。

关键词:宏基因高通量测序技术;脓毒症;急诊重症监护室;病原学诊断;精准抗感染治疗

中图分类号:R392 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2026)01-0152-10

DOI: 10.11714/jssysu.med.YX20250164

Clinical Application and Influencing Factors of High-throughput Sequencing in Sepsis Patients Admitted to the EICU

DU Jing¹, LIN Fanrong¹, ZHANG Jie¹, YANG Zhengfei²

(1. Department of Emergency, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China;
2. Department of Critical Care Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)
Correspondence to: YANG Zhengfei; E-mail: yangzhengfei@vip.168.com

Abstract:【Objective】To explore the clinical value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in patients with sepsis admitted to the Emergency Intensive Care Unit (EICU), evaluate its role in guiding precision antimicrobial therapy, and to identify key factors influencing mNGS positivity and patient prognosis.【Methods】This retrospective study analyzed clinical data from 524 patients with sepsis admitted to the EICU of Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, from November 2020 to October 2024. The positive detection rate, pathogen spectrum, and concordance between mNGS and conventional culture were compared. Factors including infection site, underlying diseases, and

收稿日期:2025-11-07

录用日期:2025-12-31

基金项目:国家自然科学基金(82372207)

作者简介:杜静,第一作者,研究方向:急危重症, E-mail: dujing8@mail.sysu.edu.cn; 杨正飞,通信作者,主任医师, E-mail: yangzhengfei@vip.168.com

immune status associated with mNGS positivity were evaluated. The impact of adjusting antimicrobial therapy based on mNGS results on patient prognosis was also analyzed.【Results】The positive detection rate of mNGS was significantly higher than that of conventional culture (85.11% vs. 47.14%, $P < 0.001$). mNGS enabled rapid identification of rare pathogens and mixed infections, with higher positivity observed in immunosuppressed patients and those with hematological disorders ($P < 0.05$). Adjustment of antimicrobial therapy based on mNGS results showed no significant difference in short-term clinical response; however, 28-day mortality differed significantly among groups (adjusted group 39.1%, non-adjusted group 76.3%, supportive group 31.4%; $\chi^2 = 22.44$, $P < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis identified age and mechanical ventilation as independent factors associated with pathogen positivity. Age, coronary heart disease, SOFA score, bilirubin level, and the use of mechanical ventilation and vasoactive drugs were independent risk factors for 28-day mortality, whereas platelet count and renal function showed protective associations. Patients whose antimicrobial therapy was adjusted based on mNGS results demonstrated a trend toward clinical improvement, shorter antibiotic duration, faster fever resolution, and lower 28-day case fatality rate.【Conclusion】mNGS demonstrates high sensitivity and broad pathogen coverage for etiological diagnosis in EICU sepsis patients and provides critical support for precision antimicrobial therapy. Patient age, underlying diseases, disease severity, and organ function are key determinants of pathogen detection and short-term prognosis, offering valuable guidance for risk stratification and optimization of therapeutic strategies.

Key words: mNGS; sepsis; EICU; pathogen detection; precision antimicrobial therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2026, 47(1): 152-161]

脓毒症是指宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],是全球重要公共卫生问题,每年有1 940~3 150万人患病,其中约20%死亡^[2]。在中国,脓毒症是ICU患者入院及死亡的主要原因,外科ICU和综合ICU严重脓毒症患病率分别为8.7%和37.7%^[3]。常见感染部位包括肺、腹腔、血液、泌尿系及中枢神经系统,革兰氏阴性菌检出率通常高于阳性菌。早期识别感染部位及病原体并开展精准抗感染治疗,对于改善预后至关重要^[4]。传统培养周期长、部分病原体难以培养,阳性检出率低,诊断延迟,经验性治疗缺乏靶向性^[5-6]。宏基因组高通量测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)通过对临床标本DNA/RNA进行无偏倚测序,可同时检测细菌、真菌、病毒及寄生虫,显著提高病原体检出率,在复杂感染、罕见或难培养病原体及免疫功能低下患者中具有优势^[7-11]。然而,mNGS费用高、未纳入医保,存在人源背景干扰且难以区分定植菌与致病菌,不同中心判定标准不一^[12]。本研究旨在系统分析EICU脓毒症患者中mNGS的临床应用特点及相关影响因素,并探讨其在指导抗感染治疗中的潜在价值与局限性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

本研究为一项单中心回顾性观察性研究。回顾性地分析了2020年11月至2024年10月在中山大学孙逸仙纪念医院EICU收治的524例脓毒症患者(图1)。

1.2 纳入和排除标准

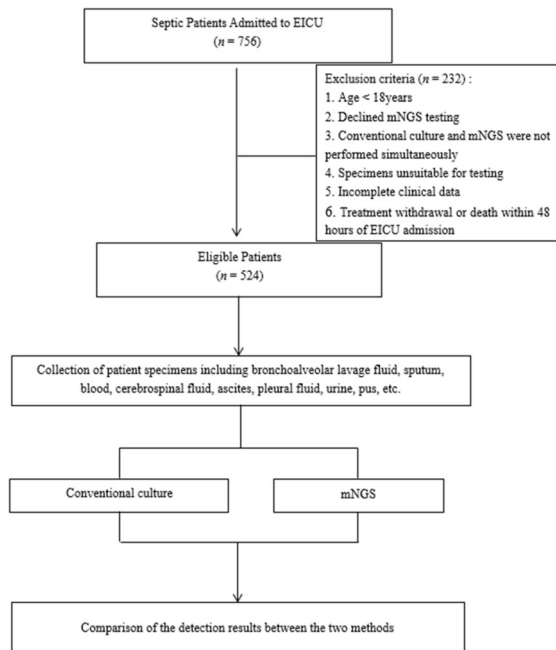
纳入标准:符合美国重症医学会(SCCM)和欧洲重症医学会联合发布的脓毒症3.0诊断标准^[1];患者及家属同意进行mNGS检测;所留取的标本同时进行传统培养。

排除标准:年龄 < 18 岁;不同意进行mNGS检测;传统培养及mNGS未同时进行;标本不合格;临床资料不完善;入住EICU 48 h内死亡或自动出院/放弃的患者。

所有患者入院时均已签署医疗知情同意书并同意留存临床标本用于科研,本研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准(SYSKY-2025-345-01),符合《赫尔辛基宣言(2013年修订版)》要求。

1.3 临床资料收集

通过医院管理信息系统收集患者的一般信息,



A total of 756 patients with sepsis admitted to the EICU between November 2020 and October 2024 were initially screened. After applying the inclusion and exclusion criteria, 524 patients were confirmed and completed the relevant testing.

图1 本研究流程图

Fig. 1 Flow diagram of patient inclusion

包括:性别、年龄、既往病史(糖尿病、高血压、冠心病、肾功能不全、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、实体肿瘤性疾病、慢性阻塞性肺疾病);是否使用呼吸机;急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II);是否应用血管活性药物;是否调整抗感染方案;细菌培养结果;mNGS结果;临床疗效的主要观察指标为28 d病死率,抗菌药物疗效的评估主要依据患者在接受抗感染治疗后72 d内体温及感染相关指标的下降趋势。

1.4 检测方法

对感染部位明确的患者,采集相应部位标本;感染部位不明确者,采集血液标本。常见标本类型包括肺泡灌洗液、痰液、血液、脑脊液、腹水、胸水及尿液等,均同时送检mNGS与细菌培养。所有标本的采集、培养与鉴定过程均严格遵循《全国临床检验操作规范》(第3版)要求。

mNGS检测:本研究采用DNA/RNA双检mNGS技术,平台可同时检测细菌、真菌、DNA病毒及RNA病毒。不同类型样本的前处理方法不

完全相同,样本前处理后提取核酸。通过质控的核酸再进行片段化、pre-PCR和PCR扩增建库。构建好的文库经过pooling之后,使用illumina Nextseq 550进行高通量测序,测序策略为SE75。下机后的数据经FastQC软件进行数据基本过滤,通过去除接头、低质量碱基、过短的序列后成为有效序列(clean reads)。将有效序列与人的基因组参考序列(版本:GRCh38)进行BWA(bowtie2)比对,剔除人的相关序列数(reads),剩下的reads与本地病原微生物数据库进行比对分析,获得病原微生物检出reads。可检测的范围包括基因序列已知的致病细菌3 233多种、真菌265多种、病毒4 000多种、寄生虫及其他病原体274多种等。

致病菌的判定方法:本研究中,虽采用mNGS技术对脓毒症患者进行病原检测,但致病菌的最终确认并非仅依据mNGS阳性结果。所有病原体的判定均由两位具有主治及以上资质、经验丰富的临床医生共同完成。他们综合评估患者的临床症状、体征、实验室检查指标(包括炎性指标和器官功能指标)、影像学资料等,并结合mNGS检测结果进行综合判断,以确定每例患者的致病菌,从而排除定植菌、背景菌以及污染菌的干扰。

1.5 统计学方法

统计分析采用R 4.1.0完成。连续变量经正态性检验后,正态分布者以均数±标准差表示,组间比较用单因素方差分析;非正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Kruskal-Wallis H 检验,两两比较用Dunn事后检验并进行多重比较校正。分类变量以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。mNGS与培养在同一样本中的比较采用McNemar检验,并计算Cohen's κ 评价一致性。影响mNGS阳性及28 d死亡的因素采用多因素Logistic回归分析,报告OR及95%CI,模型拟合用Hosmer-Lemeshow检验评价,区分度通过ROC曲线下面积(AUC)衡量。若结局具有时间属性,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,用Log-rank检验比较;进一步采用Cox回归分析,报告HR及95%CI,并检验比例风险假定。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

纳入 524 例脓毒症患者,年龄中位数为 63.0 (52.0, 72.0) 岁,其中男性 349 例(66.60%),女性 175 例(33.40%)。52.48% 的患者使用血管活性药物,84.92% 的患者接受呼吸机辅助通气。APACHE II 评分中位数为 27(20, 34)分,SOFA 评分中位数为 10(6, 12)分。28 d 病死率为 37.98%。合并症方面,糖尿病 141 例(26.91%),高血压 189 例(36.07%),冠心病 95(18.13%),慢性阻塞性肺疾病 31 例(5.91%),风湿免疫系统疾病 93 例(17.75%),血液系统疾病 57 例(10.88%),实体肿瘤 145 例(27.67%)。在抗感染治疗过程中,276 例(52.67%)患者根据 mNGS 结果调整了治疗方案;其余 248 例(47.33%)未调整治疗方案的患者中,75 例因原方案可覆盖检出病原体而未做更改(表 1)。

表 1 患者一般资料

Table 1 Patient's basic information

[n(%), M(P₂₅-P₇₅)]

Clinical characteristic	Values
Gender	
Male	349(66.60)
Female	175(33.40)
Age	63(52.0-72.0)
Scoring svstems	
APACHE II score	27(20-34)
SOFA score	10(6-12)
Vasopressors	275(52.48)
Mechanical ventilation	445(84.94)
Underlying comorbidities	
Diabetes	141(26.91)
Hypertension	189(36.07)
Coronary atherosclerotic heart disease	95(18.13)
Chronic obstructive pulmonary disease	31(5.91)
Rheumatic disease	93(17.75)
Hematologic diseases	57(10.88)
Solid tumors	145(27.67)
Modification of antimicrobial therapy	276(52.67)

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment.

2.2 感染部位的分布及不同感染部位、基础疾病及免疫状态的 mNGS 阳性检出率

524 例患者中,最常见的感染部位是肺部 445 例,其次是血流 25 例、腹部 20 例、中枢神经系统 9 例、皮肤 6 例、伤口样本 5 例、泌尿系 5 例、未知感染源 4 例、骨髓 2 例、纵隔 2 例、心脏 1 例。

在不同感染部位的患者中,mNGS 阳性检出率差异显著:肺部感染最高(89.7%),其次为腹腔(85.0%)、血流(84.0%)、中枢神经系统(77.8%)。在基础疾病分层中,血液系统疾病(91.2%)、风湿免疫系统疾病(88.2%)和实体肿瘤(87.6%)患者的 mNGS 阳性检出率较高。免疫抑制患者(包括长期激素/化疗/造血干细胞移植)mNGS 阳性检出率高达 92.4%,明显优于免疫功能正常者(82.6%, $P < 0.05$;表 2)。

表 2 不同临床特征下的 mNGS 阳性检出率比较

Table 2 Comparison of mNGS positivity rates

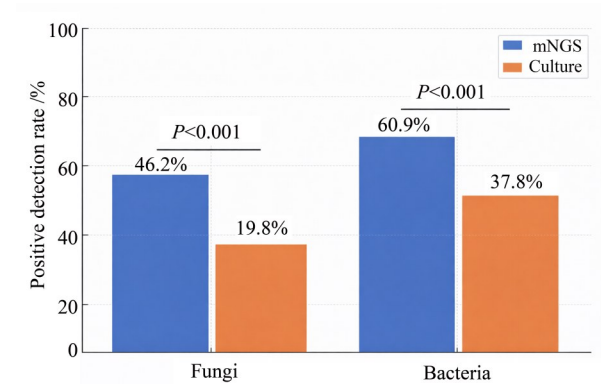
across different clinical characteristics

Characteristic	Positive/total /(n/N)	Positive detection rate/%
Site of infection		
Pulmonary	399/445	89.7
Bloodstream	21/25	84.0
Intra-abdominal	17/20	85.0
Central nervous system	7/9	77.8
Other sites	21/25	84.0
Underlying comorbidities		
Hematologic diseases	52/57	91.2
Rheumatic diseases	82/93	88.2
Solid tumors	127/145	87.6
No significant comorbidities	185/229	80.8
Immune status		
Immunocompromised	134/145	92.4
Immunocompetent	312/378	82.6

2.3 真菌与细菌检出率比较

如图 2 所示,在真菌检出方面,mNGS 的阳性检出率显著高于培养(46.2% vs. 19.8%, $P < 0.001$)。其中,耶氏肺孢子菌和曲霉属在培养中几乎无法检出,而 mNGS 能够敏感地识别。在细菌检出方面,

mNGS的阳性检出率同样显著高于培养(60.9% vs. 37.8%, $P < 0.001$),提示mNGS在两大类主要病原体检出上均具有明显优势。



Compared with conventional culture, mNGS showed significantly higher detection rates for fungi (46.2% vs. 19.8%) and bacteria (60.9% vs. 37.8%), with both differences being statistically significant ($P < 0.001$), indicating the superiority of mNGS in broad-spectrum pathogen detection.

图2 mNGS与传统培养在真菌与细菌检出率的比较

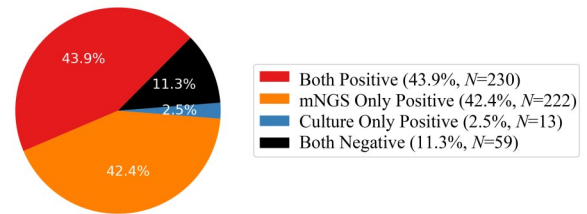
Fig. 2 Comparison of mNGS and conventional culture in detecting fungal and bacterial pathogens

2.4 一致性分析

如图3所示,在524例患者中,mNGS与培养均阳性230例(43.9%),提示两者在部分典型病原体(如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌)上具有一致性。然而,有222例(42.4%)仅mNGS检出阳性,若仅依赖培养方法,这些患者可能被漏诊。相比之下,仅培养阳性仅13例(2.5%),进一步说明培养在灵敏度方面明显不足。两者均为阴性的病例为59例(11.3%),可能与感染负荷较低或取样部位选择有关。

2.5 病原体的分布

通过mNGS共检出117种病原体,其中包括细菌66种、真菌18种、病毒27种及非典型病原体6种,显著多于传统培养检出的41种(细菌31种、真菌10种;图4)。在细菌方面,mNGS检出率前五位为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌和大肠埃希菌,而传统培养的前五位则为嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌;在真菌方面,mNGS以白色念珠菌检出率最高,其次为耶氏肺孢子菌、烟曲霉、热带念珠菌和克柔念珠菌,其



Among 524 patients, both mNGS and culture were positive in 230 cases (43.9%), mNGS alone was positive in 222 cases (42.4%), and culture alone was positive in 13 cases (2.5%), suggesting that mNGS can identify a large number of pathogens that are difficult to detect by conventional culture.

图3 mNGS与传统培养结果一致性分析

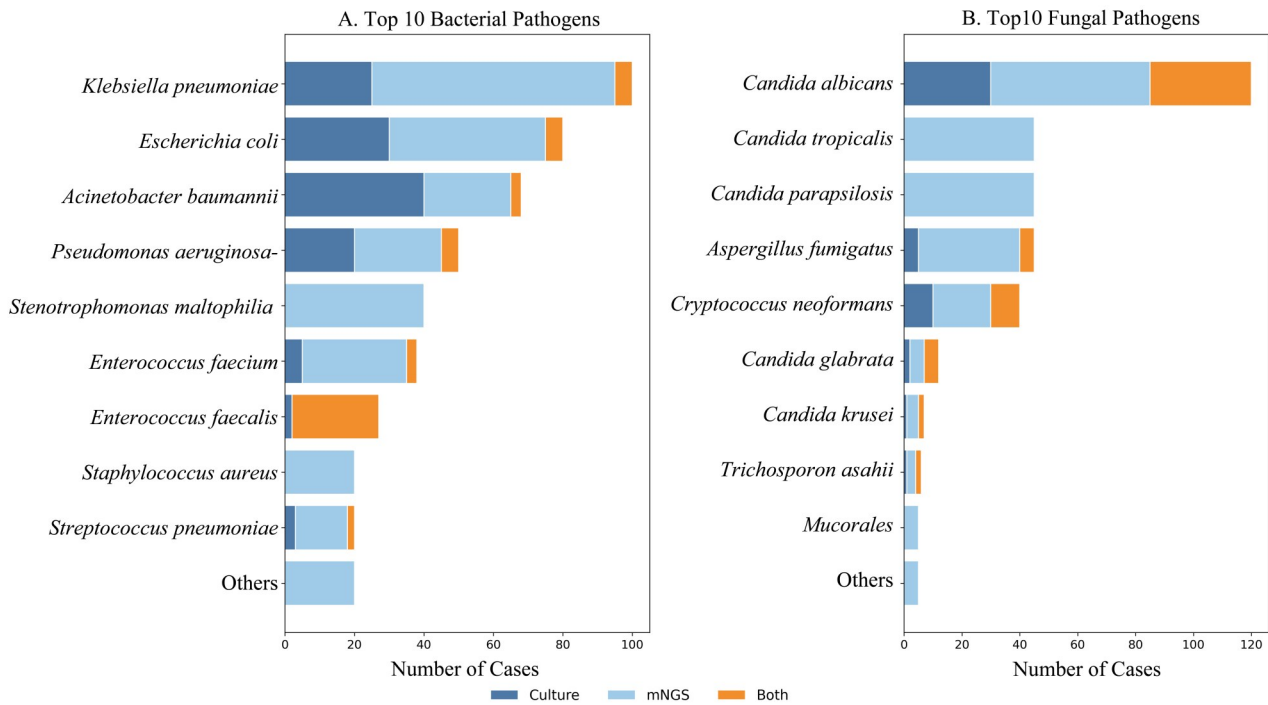
Fig. 3 Agreement analysis between mNGS and conventional culture methods

中耶氏肺孢子菌几乎仅能通过mNGS检出,凸显其在难培养病原体诊断中的独特优势,而传统培养则主要检出白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、烟曲霉和克柔念珠菌;在病毒方面,mNGS前五位依次为单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、EB病毒(epstein-barr virus, EBV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、甲型流感病毒和新型冠状病毒;在非典型病原体方面,则包括贝纳柯克斯体、肺炎支原体、粪类圆线虫、恙虫病东方体、鹦鹉热衣原体及解脲脲原体。整体而言,mNGS在细菌、真菌、病毒和非典型病原体的检出率均显著高于传统培养,且显著扩展了病原体检出谱,为脓毒症患者的病原学诊断提供了更全面的支持。

2.6 抗感染方案的调整及预后指标

在446例mNGS阳性患者中,338例根据检测结果调整了抗感染方案。调整方式包括:升阶梯(125例,37.0%)、降阶梯(64例,18.9%)、更换抗菌方案(102例,30.2%)以及加用针对特殊病原体(真菌/病毒/寄生虫等)的药物(47例,13.9%;表3)。

3组患者的治疗效果及预后情况如下:抗生素治疗后好转率方面,调整组、支持组及未采纳组的好转率分别为61.2%、54.3%及47.4%,组间差异无统计学意义($\chi^2=3.47, P=0.176$)。28 d病死率方面,3组患者差异显著:调整组为39.1%(132/338),未调整组为76.3%(29/38),支持组为31.4%(22/70),卡方检验显示组间差异具有统计学意义($\chi^2=22.44, P < 0.001$)。结果提示,未调整组患者28 d



A: Detection profiles of the top 10 bacterial pathogens. B: Detection profiles of the top 10 fungal pathogens. Bar charts illustrate the distribution of different pathogens, including both positive (blue), mNGS-positive only (light blue), and culture-positive only (red). The results show that mNGS exhibited significantly higher detection rates for major bacteria (such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*) and fungi (such as *Candida albicans* and *Pneumocystis jirovecii*) compared with conventional culture.

图4 前10种细菌与真菌病原体的检出比较

Fig. 4 Comparison of mNGS and conventional culture for detecting top 10 pathogens

表3 mNGS指导下抗生素方案的调整

Table 3 Adjustment of antibiotic regimens guided by mNGS [n=338, n(%)]

Adjustment type	Case/Percentage
Escalation (broadened coverage/combination therapy)	125 (37.0)
De-escalation (narrowed spectrum/discontinuation)	64 (18.9)
Change of targeted agents	102 (30.2)
Treatment for specific pathogens (antifungal/antiviral/antiparasitic)	47

死亡风险明显高于调整组及支持组,而调整组与支持组间差异相对较小(表4)。

2.7 多因素 Logistic 回归分析

为进一步探讨影响病原学阳性检出及28 d病死率的独立因素,本研究以mNGS或培养“阳性结果”以及“28 d死亡”为结局变量,年龄[OR=1.024, 95% CI(1.012, 1.036), P<0.001]和呼吸机使用[OR=2.501, 95%CI(1.473, 4.247), P=0.001]是mNGS或培养病原学阳性检出的独立危险因素,其中年龄每增加1岁阳性检出风险提升2.4%,使用呼吸机者阳性风险为未使用者的2.501倍(表5);而

28 d死亡的独立危险因素包括年龄[OR=1.037, 95%CI(1.020, 1.054), P<0.001]、冠心病[OR=2.361, 95%CI(1.293, 4.309), P=0.005]、呼吸机使用[OR=4.223, 95% CI(1.506, 11.840), P=0.006]、血管活性药物使用[OR=2.456, 95%CI(1.454, 4.148), P=0.001]、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分[OR=1.146, 95%CI(1.074, 1.222), P<0.001]及总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平[OR=1.009, 95% CI(1.003, 1.014), P=0.003],分别对应年龄每增加1岁,死亡风险提升3.7%、合并冠心病者死亡风险为无冠心

病者的2.361倍、使用呼吸机和血管活性药物者死亡风险,分别为未使用者的4.223倍和2.456倍、SOFA评分每增加1分,死亡风险提升14.6%、TBIL每升高1个单位,死亡风险提升0.9%,同时血小板(platelet, PLT)计数 [OR=0.994, 95%CI (0.992,

0.996), $P<0.001$]和血肌酐(creatinine, Cr)水平 [OR=0.997, 95%CI(0.994, 1.000), $P=0.025$]为28 d死亡的独立保护因素,PLT每升高1个单位,死亡风险降低0.6%,Cr每升高1个单位,死亡风险降低0.3%(表6)。

表4 不同方案组抗生素治疗效果及28 d预后比较

Table 4 Comparison of antibiotic treatment response and 28-day prognosis among different treatment groups (%)

Item	Regimen-adjusted group (n=338)	Supportive-care group (n=70)	Non-adjusted group (n=38)	χ^2	P
28-day case fatality rate	39.1	31.4	76.3	22.44	<0.001
Improvement rate	61.2	54.3	47.4	3.47	0.176

表5 影响mNGS或培养阳性结果的逐步多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of factors associated with positive mNGS or culture results

Item	b	S_b	Z	Wald χ^2	P	OR	95% CI for OR
Age	0.023	0.006	3.904	15.239	0.000	1.024	(1.012, 1.036)
Mechanical Ventilation	0.917	0.270	3.394	11.519	0.001	2.501	(1.473, 4.247)
Constant	-2.323	0.457	-5.080	25.801	0.000	-	-

Dependent variable: culture positivity; McFadden's $R^2 = 0.038$; Cox & Snell $R^2 = 0.051$; Nagelkerke $R^2 = 0.068$.

表6 影响28 d死亡的逐步多因素Logistic回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of factors associated with 28-day mortality

Item	b	S_b	Z	Wald χ^2	P	OR	95% CI for OR
Age	0.036	0.008	4.309	18.563	0.000	1.037	(1.020, 1.054)
Coronary heart disease	0.859	0.307	2.798	7.830	0.005	2.361	(1.293, 4.309)
Mechanical ventilation	1.441	0.526	2.738	7.499	0.006	4.223	(1.506, 11.840)
Vasopressors	0.898	0.267	3.359	11.284	0.001	2.456	(1.454, 4.148)
SOFA	0.136	0.033	4.125	17.017	0.000	1.146	(1.074, 1.222)
PLT	-0.006	0.001	-5.320	28.299	0.000	0.994	(0.992, 0.996)
TBIL	0.008	0.003	2.970	8.818	0.003	1.009	(1.003, 1.014)
Cr	-0.003	0.001	-2.239	5.012	0.025	0.997	(0.994, 1.000)
Constant	-4.993	0.816	-6.116	37.403	0.000	-	-

Dependent variable: 28-day mortality; McFadden's $R^2 = 0.290$; Cox & Snell $R^2 = 0.320$; Nagelkerke $R^2 = 0.436$.

3 讨论

脓毒症是EICU的常见危重症,起病急、进展快,若未及时有效干预,易迅速发展为脓毒性休克

并导致多器官功能障碍,危及生命。指南建议对疑似脓毒症或脓毒性休克患者,应在不显著延误抗菌治疗的前提下尽早明确感染部位并留取标本进行病原学检测,同时给予经验性广谱抗菌药物,并结

合培养及药敏结果及时调整为靶向药物,从而提高病原学诊断率、优化抗菌策略、降低耐药风险并改善预后^[4]。研究表明,在脓毒性休克发生后,每延迟1 h给予有效抗生素,患者生存率平均下降约7.6%,强调“黄金一小时”的重要性^[13]。此外,临床数据显示约46%的经验性抗菌方案存在不合理情形,可能导致死亡率上升约35%,其中约半数不必要或过度使用广谱抗生素,增加耐药性与毒性风险^[14]。因此,在早期阶段正确使用并及时调整抗生素治疗,对脓毒症及脓毒性休克患者的预后至关重要。

传统培养作为病原学诊断的“金标准”,但在ICU患者中存在阳性检出率低、周期长等显著不足。ICU患者血培养阳性检出率仅约20%,且培养周期需3~5 d,某些病原体(如结核分枝杆菌)所需时间更长;隐球菌、布鲁氏菌等病原体的培养阳性检出率极低,病毒无法培养^[15]。此外,EICU患者多为转入患者,转入前已有抗菌治疗,进一步降低了培养成功率^[16-17]。相比之下,mNGS具有多项优势:其不受既往抗菌药物使用的干扰,可在短时间内(通常约24~48 h)出具检测结果,大幅缩短诊断周期;其检出率显著高于传统培养,且对常规方法难以检出的病原体(包括罕见、混合感染、病毒等)具有较高检测灵敏度和广谱覆盖能力^[10,11,18]。尽管mNGS对脓毒症患者的病原体检出率高于传统培养,但其临床意义仍需结合患者的临床表现、实验室指标及影像学资料综合判断。通过将mNGS结果与资深临床医生的综合评估相结合,可以更准确地识别真正的责任病原体,从而提高诊疗的科学性和临床指导价值。

本研究共纳入524例脓毒症患者,其中大部分患者需依赖血管活性药物维持血压、接受机械通气支持,并伴有较高的APACHE II评分,提示总体病情危重。在感染部位分布方面,肺部感染最为常见(84.92%),其次为血流感染(4.77%)和腹腔感染(3.82%)。在病原体检出方面,mNGS检出率最高的病原体依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌及大肠埃希菌;传统培养则以嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌及大肠埃希菌居前。两种方法检出的主要细菌种类基本一致,但在检出率排序上存在差异。本研究的病原体分布与

部分国际及国内大型ICU队列结果亦不尽相同,EUROBACT-2研究显示,最常见的革兰阴性菌依次为肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌^[3]。日本Umemauro等^[19]报道的大型队列中,大肠埃希菌位居首位,其次为肺炎克雷伯杆菌。而国内一项多中心研究则显示,鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌最为常见^[20]。这些差异可能与以下因素相关:①本研究患者病情较重,广泛使用机械通气和血管活性药物,易导致机会致病菌比例升高;②不同地区耐药菌流行差异明显,中国ICU鲍曼不动杆菌等多重耐药菌比例更高;③检测技术差异影响检出结果,mNGS可发现培养难以检出的病原体;④本研究以肺部感染为主,呼吸道革兰阴性杆菌检出率相应升高。综合来看,mNGS在多重耐药菌的识别方面具有优势,对优化经验性抗感染策略具有重要意义。

此外,本研究中mNGS还检出结核分枝杆菌8例、耶氏肺孢子菌51例、新型隐球菌3例、马尔尼菲蓝状菌5例、贝纳柯克斯体1例、恙虫病东方体5例、汉坦病毒1例、粪类圆线虫1例及鸚鵡热衣原体2例。部分结果具有重要提示意义:如4例血液标本检出耶氏肺孢子菌,提示其在免疫抑制宿主可突破肺泡局限并入血;粪类圆线虫感染病例显示mNGS可弥补传统粪检灵敏度低的不足,对免疫功能低下者尤为关键^[21]。结核分枝杆菌病例中,mNGS与培养结果部分不一致,显示其检出受标本类型和背景干扰影响,仍需与临床及其他检测方法综合判断。值得注意的是,血流检出结核分枝杆菌的患者更易发生脓毒性休克,与既往研究一致^[22]。此外,5例恙虫病中2例缺乏典型焦痂且血清学阴性,mNGS仍实现快速确诊并指导用药,提示其在非典型病例中具有独特优势。总体而言,mNGS可在培养阴性或临床特征不典型时显著提高病原学诊断率,但培养在药敏和部分高负荷感染诊断中仍具补充价值。

本研究结果显示,3组患者在抗生素治疗后的好转率方面差异无统计学意义(调整组61.2%、支持组54.3%、未采纳组47.4%; $\chi^2=3.47, P=0.176$),提示不同方案在短期临床症状改善上的效果相近。然而,28 d病死率存在显著差异(调整组39.1%、未调整组76.3%、支持组31.4%; $\chi^2=22.44, P<0.001$),其中未调整组患者的死亡风险明显高于调整组及

支持组,而调整组与支持组之间差异较小。上述结果提示,对于脓毒症患者,及时且合理的抗感染方案调整不仅有助于改善临床症状,更可能显著降低短期死亡率,强调了临床中个体化、循证指导下抗生素干预的重要性。

本研究进一步分析了影响 mNGS 阳性检出及 28 d 死亡的独立因素。结果显示,年龄、呼吸机使用与病原学阳性检出相关;年龄、冠心病、SOFA 评分、胆红素水平及对呼吸与循环支持的依赖与 28 d 死亡风险升高相关,而血小板及肾功能状态呈现保护作用。这提示宿主基础状况、疾病严重程度及关键救治干预在 mNGS 结果解读及患者预后评估中具有核心意义,为临床风险识别和精准管理提供参考。此外,不同感染部位、基础疾病及免疫状态亦影响 mNGS 阳性率,其中肺部感染、血液系统疾病及免疫抑制人群阳性率更高,提示在特定高危患者中应用价值更突出。

尽管 mNGS 在诊断效率和广谱覆盖方面具有显著优势,但其临床应用仍受局限。首先,检测费用高昂,目前尚未纳入医保报销范围,因而难以在所有疑似感染患者中普遍推广,仅适合于病情复杂、常规检测难以明确病因或疑难危重病例中开展。其次,临床标本多以宿主 DNA 为主,可能掩盖低丰度病原体信号;同时操作过程存在污染风险,增加假阴性或假阳性概率^[23-24]。第三,mNGS 无法直接区分定植与感染,也不能反映病原体耐药表型,因此解读依赖临床经验和多学科讨论。不同机构间解读标准不统一,也限制了其广泛应用。未来

应加强去宿主序列方法优化,建立统一的解读阈值与质量控制体系,并结合耐药基因检测和药敏试验,提升临床可操作性^[25-26]。因此,建立跨中心的一致化判读阈值与质量控制体系,并推动与耐药基因检测/表型药敏的并行策略,是提升其临床可操作性的关键。

本研究存在一定局限性,包括单中心回顾性设计、部分患者外院用药信息缺失、抗生素暴露可能降低培养检出率,以及缺乏长期随访数据,可能影响结论的外推性。未来应开展多中心、前瞻性研究,以进一步验证 mNGS 对脓毒症患者预后的真实影响及优化抗感染策略的价值。

未来研究应在以下方面改进:① 开展多中心、大样本、前瞻性研究,增强结论可靠性;② 建立标准化 mNGS 解读流程,结合耐药基因检测及药敏分析;③ 开展成本效益研究,明确其在不同人群中的经济学价值;④ 延长随访时间,观察其对长期生存率和生活质量的影响。通过这些改进,mNGS 有望更好地服务于 EICU 脓毒症患者的精准抗感染治疗。

综上所述,mNGS 可显著提高 EICU 脓毒症患者的病原体检出率,尤其在传统培养阴性或复杂感染病例中具有重要价值。尽管基于 mNGS 结果调整抗感染方案在统计学上未显著降低死亡率,但其在临床恢复方面显示积极趋势,提示该技术可为精准抗感染治疗提供重要支持。未来应在前瞻性、多中心、大样本研究中进一步验证其对预后的真实影响。

参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intens Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, 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): 259-272.
- [3] Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study [J]. *Intens Care Med*, 2023, 49(2): 178-190.
- [4] Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, et al. Initial antimicrobial management of sepsis [J]. *Critical Care*, 2021, 25(1): 307.
- [5] Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, et al. Fungal infections diagnosis - past, present and future [J]. *Res Microbiol*, 2022, 173(3): 103915.
- [6] Huang H, Chen J, Dang H, et al. Comparing outcomes between culture-positive and culture-negative septic shock in a PICU: a retrospective cohort study [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1001565.
- [7] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC*

- Pulm Med, 2019, 19(1): 252.
- [8] Xu J, Zhou P, Liu J, et al. Utilizing metagenomic next-generation sequencing (mngs) for rapid pathogen identification and to inform clinical decision-making: results from a large real-world cohort [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(4): 1175-1187.
- [9] Lin T, Liu X, Wu L, et al. Clinical efficacy of metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection in septic patients based on blood samples in intensive care units [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2025, 56: 100897.
- [10] Wu Y, Wu J, Xu N, et al. Clinical application value of metagenome next-generation sequencing in pulmonary diffuse exudative lesions: a retrospective study [J]. *Front Cel Infect Microbiol*, 2024, 14: 1367885.
- [11] 何德华, 刘明, 陈启敏, 等. 宏基因组二代测序在重症肺炎患者病原学中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(8): 948-952.
- He DH, Liu M, Chen QM, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the etiological detection in patients with severe pneumonia [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(8): 948-952.
- [12] He D, Liu M, Chen Q, et al. Clinical characteristics and the effect of timing for metagenomic next-generation sequencing in critically ill patients with sepsis [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 7377-7387.
- [13] Arulappen AL, Daniyal M, Ng LW, et al. The impact of antibiotics administration on mortality for time in sepsis and septic shock patients including possible reasons for delayed administration in Malaysia [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(9): 1202.
- [14] Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study [J]. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2012, 2012: 765205.
- [15] Liang Q, Ding S, Chen J, et al. Prediction of carbapenem-resistant gram-negative bacterial bloodstream infection in intensive care unit based on machine learning [J]. *BMC Med Inform Decis Making*, 2024, 24(1): 123.
- [16] Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, et al. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation [J]. *Croatian Med J*, 2012, 53(1): 30-39.
- [17] 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 Cel Infect Microbiol*, 2022, 12: 905132.
- [18] Xiang C, Wu X, Li T, et al. Effect of metagenomic next-generation sequencing on clinical outcomes in adults with severe pneumonia post-cardiac surgery: a single-center retrospective study [J]. *Scient Rep*, 2024, 14(1): 28907.
- [19] Umemura Y, Ogura H, Takuma K, et al. Current spectrum of causative pathogens in sepsis: a prospective nationwide cohort study in Japan [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 103: 343-351.
- [20] Zeng H, Liu R, Cheng C, et al. Distribution of pathogenic bacteria and drug resistance in ICU of a newly built hospital [J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 4945-4954.
- [21] Fang J, Fang H, Guo P, et al. *Strongyloides stercoralis* combined with concurrent multiple pathogens infections in an immunosuppressed patient: a case report [J]. *Front Med*, 2025, 11: 1519065.
- [22] Li Y, Jiao M, Liu Y, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Front Med*, 2022, 9: 802719.
- [23] Batool M, Galloway-Peña J. Clinical metagenomics—challenges and future prospects [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1186424.
- [24] Chen YC, Liao PH, Chen YW, et al. Optimization of metagenomic next-generation sequencing workflow with a novel host depletion method for enhanced pathogen detection [J]. *Mol Diagn Ther*, 2025, 29(5): 689-699.
- [25] Li Y, Yang Q, Ding J. Metagenomic next-generation sequencing: application in infectious diseases [J]. *Explorat Res Hypoth Med*, 2022, 7(1): 19-24.
- [26] Wang C, Yan D, Huang J, et al. The clinical application of metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases at a tertiary hospital in China [J]. *Front Cel Infect Microbiol*, 2022, 12: 957073.

(编辑 余菁)