

DOI:10.13350/j.cjpb.241108

• 论著 •

靶向宏基因组测序技术在不明原因肺部感染病原学诊断中的价值

陶锋¹, 李一荣², 周艳梅¹, 郭传龙¹, 李世超^{3*}

(1. 枣阳市第一人民医院, 湖北枣阳 441200; 2. 武汉大学中南医院; 3. 湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院医学检验部)

【摘要】 目的 探讨靶向宏基因组测序(tNGS)技术在不明原因肺部感染病原学诊断中的价值。方法 选取2023年3月-11月114例于本院就诊的不明原因肺部感染患者为研究对象。采集患者支气管肺泡灌洗液或痰液标本,分别进行tNGS测序及传统的病原学检测。依据临床病原学诊断将病例分为细菌感染、真菌感染、病毒感染及结核分枝杆菌感染4类,采用SPSS软件比较tNGS与传统方法检出率的差异。结果 114例患者传统病原学检测及tNGS检测的阳性率分别为32.5%(37/114)、89.5%(102/114),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。传统病原学检测方法检出细菌、真菌、病毒和分枝杆菌的阳性率分别为:26.32%、7.02%、0%和0%。tNGS检测方法检出阳性率分别为:83.33%、23.68%、22.81%和11.40%。对于各类病原体,tNGS检测阳性率均高于传统方法($P < 0.05$)。传统病原学检测方法检出单一感染、二重混合感染和三重及以上混合感染分别为:31例(83.78%)、6例(16.22%)和0例(0.00%);tNGS检测方法检出分别为:24例(23.53%)、31例(30.39%)和47例(46.08%)。在混合感染检测中,tNGS对于二重混合感染和三重及以上混合感染的检出率高于传统方法。tNGS检测与传统病原学检测方法对检出病原体对比,9例完全一致,17例部分一致,11例不一致。结论 与传统的病原学检测相比,tNGS在肺部感染的病原学诊断中具有更高的阳性率和检测效率,尤其适用于传统方法检测阴性但临床怀疑存在感染的情况,为传统诊断提供有力的补充,全面提升病原体的检出效率。

【关键词】 tNGS;肺部感染;支气管肺泡灌洗液**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1290-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Nov.;19(11):1290-1294.]

Targeted metagenomic sequencing in the diagnosis of pulmonary infection of unknown etiology

TAO Feng¹, LI Yirong², ZHOU Yanmei¹, GUO Chuanlong¹, LI Shichao³ (1. Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang, Hubei 441200, China; 2. Zhongnan Hospital of Wuhan University; 3. Department of Medical Laboratory, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the value of targeted metagenomic sequencing (tNGS) in the etiological diagnosis of pulmonary infection of unknown etiology. **Methods** A total of 114 patients with unexplained pulmonary infection who visited our hospital from March to November 2023 were selected as the research subjects. Bronchoalveolar lavage fluid or sputum specimens of the patients were collected for tNGS sequencing and traditional etiological detection. According to the clinical etiological diagnosis, the cases were divided into four categories: bacterial infection, fungal infection, viral infection and mycobacterium tuberculosis infection. The SPSS software was used to compare the difference in the detection rates between tNGS and traditional etiological detection. **Results** The positive rates of traditional etiological detection and tNGS detection in 114 patients were 32.5% (37/114) and 89.5% (102/114), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of bacteria, fungi, viruses and mycobacteria detected by traditional etiological detection methods were: 26.32%, 7.02%, 0% and 0% respectively. The positive rates detected by the tNGS detection method were: 83.33%, 23.68%, 22.81% and 11.40% respectively. For various pathogens, the positive rate of tNGS detection was higher than that of traditional methods ($P < 0.05$). The traditional etiological detection method detected single infection, double mixed infection and triple or more mixed infection as follows: 31 cases (83.78%), 6 cases (16.22%) and 0 cases (0.00%); the tNGS detection method detected them as follows: 24 cases (23.53%), 31 cases (30.39%) and 47 cases (46.08%) respectively. In the detection of mixed infection, tNGS had a higher detection rate of double and triple or more mixed infections than traditional methods. In the comparison of pathogen detection between the tNGS detection and traditional etiological detection methods, 9 cases were completely

* **【通讯作者】** 李世超, E-mail: shichaoli091@163.com**【作者简介】** 陶锋(1974-),男,湖北枣阳人,本科,副主任技师,研究方向:病原微生物学及生物化学。E-mail: ygy069@163.com

consistent, 17 cases were partially consistent, and 11 cases were inconsistent. **Conclusion** Compared with traditional etiological detection, tNGS had higher positive rate and detection efficiency in the etiological diagnosis of pulmonary infection, especially suitable for cases where traditional methods were negative but clinical suspicion of infection existed. It provided a powerful complement to traditional diagnosis and comprehensively improved the detection efficiency of pathogens.

【Keywords】 tNGS; pulmonary infection; bronchoalveolar lavage fluid

呼吸道感染仍是公共卫生的一个严重威胁,快速并准确地识别致病病原体对于临床诊疗工作至关重要^[1]。其中,肺部感染是临床常见的感染类型,当病原体不明确时,医生往往依据经验选择抗生素治疗,若抗生素未能覆盖病原体或治疗疗程不足会导致治疗不准确,增加患者的风险。随着医疗实践的发展,新的挑战如广谱耐药病原体和多重感染出现,这对病原学的快速及精确检测提出了更高的要求。

根据《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》^[2],目前对不明原因肺炎的病原学检测主要采用痰液和支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的培养、核酸检测、血清抗体检测等方法。然而,这些方法存在一定的局限性,如检测时间长、阳性率低等,往往无法明确感染的致病病原体。因此,肺部感染性疾病诊疗的关键在于明确感染的致病病原体,以避免抗菌药物的多用、滥用,并降低细菌耐药性的风险。

近年来,随着二代基因测序(next-generation sequencing, NGS)技术的快速发展给病原体的检测带来了新的突破。靶向宏基因组测序(targeted metagenomic sequencing, tNGS)结合了靶向扩增和NGS技术,不仅可以检测常见的和罕见的病原体,不受培养的影响,还降低了宿主和背景的干扰,同时提高了低丰度病原的检出率^[3-4]。因此,本研究旨在对比分析tNGS检测与传统病原学检测的诊断价值,以提高诊疗效果。

材料与amp;方法

1 材料

1.1 研究对象 枣阳市第一人民医院2023年3~11月收治经初始经验性抗感染治疗效果不佳的不明原因肺部感染患者。纳入标准:①肺部感染的影像学检查结果应符合《医院感染诊断标准》;②在接受初始经验性抗感染治疗后的3~5 d内,患者的自觉症状、一般情况、临床表现和实验室检查结果均未得到改善。排除标准:①非感染性疾病患者;②临床或实验室资料不全者;③无配对开展传统培养与tNGS检测的。

1.2 主要仪器与试剂 Qubit 3.0型荧光定量仪,赛默飞世尔(ThermoFisher);NEXTSEQ500型高通量

基因测序系统,因美纳(Illumina)。病原微生物检测试剂盒,予果生物;文库制备试剂盒,予果生物。

2 研究方法

2.1 资料收集及样本 采集收集入选患者的基线资料,包括性别、年龄、临床诊断等。采集所有纳入患者的下呼吸道标本,首选病灶或最严重部位行支气管镜下肺泡灌洗术采集BALF样本。若患者无法耐受气管镜检查,留取合格的痰液标本及诱导痰进行检测。所有标本均需同时送检传统病原学检测及tNGS。

2.2 传统病原学检测 所有BALF及痰液标本在采集后2 h内开展常规细菌和真菌涂片、抗酸染色、培养以及非典型病原体和病毒的血清学抗体检测。常规细菌、真菌的分离培养遵循《下呼吸道感染细菌培养操作指南:WSIT499-2017》进行。鉴定出两种或两种以上的感染性病原体时则判定为肺部混合感染。

2.3 tNGS检测 所有BALF及痰液标本在采集后12 h内冷链运送至武汉艾迪康医学检验所进行临床重点病原体(DNA+RNA)tNGS检测。采用病原微生物检测试剂盒提取核酸,采用Qubit荧光定量仪进行核酸定量和文库质控,采用文库制备试剂盒进行文库构建与质控、采用高通量基因测序系统上机测序并剔除低质量数据。mNGS阳性结果确定标准:依呼吸统相关专家共识为依据,分析呼吸系统微生物组中定植物种及条件、弱致病性病原菌。

3 统计分析

采用SPSS22.0软件分析数据,计数资料以例数、率表示,组间比较采用配对 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 入选患者基线资料

共收集到114例符合纳入标准的患者样本,其中BALF样本102份、痰液样本12份。114例患者中,男性71例,女性43例,年龄33~83岁,中位年龄60岁。

2 tNGS与传统病原学检测肺部感染阳性率比较

传统病原学检测出阳性样本37例,阳性率为32.5%(37/114),tNGS检测出阳性样本102例,阳性率为89.5%(102/114),tNGS检测阳性率高于传统病

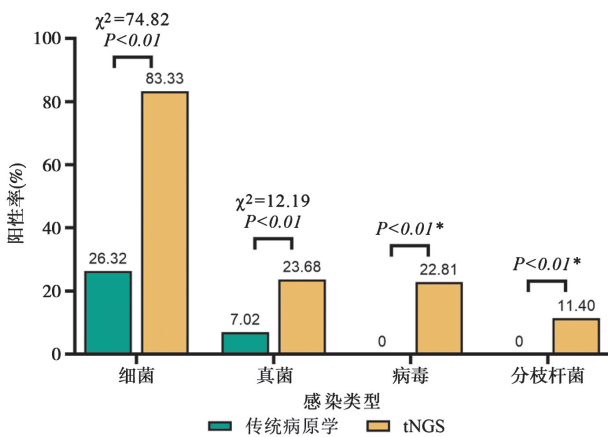
原学检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

依据临床病原学诊断将病例分为细菌感染、真菌感染、病毒感染及结核分枝杆菌感染 4 类, 比较 tNGS 与传统方法检出率的差异。对于不同的病原体感染类型, tNGS 检测阳性率高于传统病原学检测, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见图 1。

表 1 两种检测方法阳性检出率的比较
Table 1 Comparison of the positive detection rates of the two detection methods

传统病原学检测 Traditional etiological detection	tNGS 检测 tNGS detection		合计 Total	P^*
	阳性 Positive	阴性 Negative		
阳性	37	0	37	0.008
阴性	65	12	77	
合计 Total	102	12	114	

* 采用 Fisher 精确检验。



* 采用 Fisher 精确检验

图 1 两种检测方法在鉴定不同病原体类别的效能比较
Fig. 1 Comparison of the efficacy of the two detection methods in identifying different pathogen categories

在检测混合感染方面, tNGS 对于二重、三重及以上混合感染的检出率高于传统病原学检测, 而传统病原学检测多以单一病原检出为主 (表 2)。

表 2 两种检测方法检出感染类型情况的比较
Table 2 Comparison of the detected infection types by the two detection methods

感染类型 Infection type	传统病原学检测 [例, %] (n=37) Traditional etiological detection	tNGS 检测 [例, %] (n=102) tNGS detection
单一感染	31 (83.78)	24 (23.53)
二重混合感染	6 (16.22)	31 (30.39)
三重及以上混合感染	0 (0.00)	47 (46.08)

在传统病原学检测阳性 37 例样本中, 有 26 例 tNGS 检测出与其一致的病原, 其中 9 例与传统方法完全一致, 余 17 例部分一致, tNGS 还检测出传统方法未检测到的潜在病原体; 11 例 tNGS 检测的病原体

与传统检测不同, 传统方法检测出的病原体为不动杆菌属、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌等院感相关病原, 对应样本 tNGS 检测结果多为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、分枝杆菌等病原菌及真菌、病毒等 (表 3)。

表 3 两种检测方法阳性检出病原差异
Table 3 Differences in positive detected pathogens between the two detection methods

样本编号 Sample number	样本类型 Sample type	传统病原学检出病原 Pathogens detected by traditional etiology	tNGS 检测检出病原 Pathogens detected by tNGS detection
P36	肺泡灌洗液	鲍曼不动杆菌	流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、根霉菌属
P37	肺泡灌洗液	不动杆菌属	流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、肺炎链球菌
P39	肺泡灌洗液	铜绿假单胞菌	新型冠状病毒
P42	肺泡灌洗液	铜绿假单胞菌	卡他莫拉菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌
P43	肺泡灌洗液	阴沟肠杆菌	肺炎链球菌、白色念珠菌、人类疱疹病毒 1 型
P62	肺泡灌洗液	嗜麦芽窄食单胞菌	尿肠球菌、粘质沙雷氏菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌
P64	肺泡灌洗液	鲍曼不动杆菌	新生隐球菌、烟曲霉、米曲霉、黄曲霉、新型冠状病毒
P67	肺泡灌洗液	洋葱伯克霍尔德菌、克氏柠檬酸杆菌	金黄色葡萄球菌
P68	肺泡灌洗液	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌、EB 病毒、人类疱疹病毒 1 型
P100	肺泡灌洗液	鲍曼不动杆菌	鸟-胞内分枝杆菌复合群、肺炎链球菌、黄曲霉
P114	痰液	鲁氏不动杆菌	中间链球菌、肺炎链球菌

3 tNGS 与传统病原学检测病原学分析

102 例 tNGS 检测阳性患者共检出 45 种病原, 其中细菌共 23 种, 真菌 15 种, 病毒 7 种。37 例传统病原学检测阳性患者共检出 15 种病原, 细菌 12 种, 真菌 3 种, 未检测出病毒, 见表 4。

讨论

肺部感染的病原体构成复杂, 早期处理主要依赖于经验性的抗感染措施。目前的临床研究表明, 及早诊断是及时、特异、有效治疗的关键。早期明确病原体可针对性地选择抗生素, 避免滥用, 进而缩短住院时间并提高生存率。延迟诊断可能会影响个体化治疗并导致不良预后。

宏基因组二代测序技术 (Metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 因其高通量、高敏感性和无偏倚等优势, 在感染性疾病病原学检测中展现出巨大价值, 已广泛应用于呼吸道感染等多种感染性疾病的病原体诊断中。临床宏基因组学可以明显提高细菌检测灵敏度、缩短检测时间、在罕见细菌感染方面的

表 4 所有纳入的患者中两种方法检测到的病原学种类[n(%)]
Table 4 The types of etiology detected by the two methods in all included patients

病原体种类 Types of pathogens	传统病原学检测 Traditional etiological detection	tNGS 检测 tNGS detection
细菌	肺炎克雷伯菌[8(22.86%)]	肺炎链球菌[32(15.53%)]
	铜绿假单胞菌[8(22.86%)]	流感嗜血杆菌[31(15.05%)]
	鲍曼不动杆菌[6(17.14%)]	肺炎克雷伯菌[23(11.17%)]
	嗜麦芽窄食单胞菌[3(8.57%)]	铜绿假单胞菌[21(10.19%)]
	大肠埃希菌[2(5.71%)]	金黄色葡萄球菌[17(8.25%)]
	阴沟肠杆菌[2(5.71%)]	大肠埃希菌[13(6.31%)]
	不动杆菌属[1(2.86%)]	嗜麦芽窄食单胞菌[13(6.31%)]
	克氏柠檬酸杆菌[1(2.86%)]	鲍曼不动杆菌[10(4.85%)]
	鲁氏不动杆菌[1(2.86%)]	结核杆菌复合群[8(3.88%)]
	脑膜炎伊丽莎白金菌[1(2.86%)]	粪肠球菌[7(3.40%)]
	纹带棒状杆菌[1(2.86%)]	按蚊伊丽莎白金菌[5(2.43%)]
	洋葱伯克霍尔德菌[1(2.86%)]	鸟-胞内分枝杆菌复合群[5(2.43%)]
		惠普尔养障体[4(1.94%)]
		屎肠球菌[3(1.46%)]
		霍氏肠杆菌[2(0.97%)]
		脑膜炎奈瑟菌[2(0.97%)]
		脓肿分枝杆菌[2(0.97%)]
		洋葱伯克霍尔德菌[2(0.97%)]
		中间链球菌[2(0.97%)]
		产气克雷伯菌[1(0.49%)]
	产酸克雷伯菌[1(0.49%)]	
	卡他莫拉菌[1(0.49%)]	
	粘质沙雷氏菌[1(0.49%)]	
	白色念珠菌[14(35.90%)]	
	黄曲霉[5(12.82%)]	
	根毛霉属[2(5.13%)]	
	光滑念珠菌[2(5.13%)]	
	黑曲霉[2(5.13%)]	
	米曲霉[2(5.13%)]	
	热带念珠菌[2(5.13%)]	
	新生隐球菌[2(5.13%)]	
	烟曲霉[2(5.13%)]	
	阿萨丝孢酵母[1(2.56%)]	
	串珠镰刀菌[1(2.56%)]	
	近平滑念珠菌[1(2.56%)]	
	库德里阿兹威毕赤酵母[1(2.56%)]	
	土霉属[1(2.56%)]	
	耶氏肺孢子菌[1(2.56%)]	
	人类疱疹病毒 1 型[10(33.33%)]	
	EB 病毒[8(26.67%)]	
	新型冠状病毒[5(16.67%)]	
	巨细胞病毒[3(10.00%)]	
	人冠状病毒 OC43[2(6.67%)]	
	人鼻病毒[1(3.33%)]	
	人偏肺病毒[1(3.33%)]	
真菌		
病毒		

优越性,可以谨慎地应用于目前已有的成熟检测技术无法确定的疾病^[2]。然而,mNGS 也存在一些局限性,如价格昂贵、检测结果易受人源序列的影响、同时只能进行单一的 DNA 或 RNA 测序检测、缺少统一的结果分析准则和一般的报告解释准则等,且需把握 mNGS 的时机和适应证,这限制了其在临床上的广泛应用。而针对呼吸道感染常见病原体进行检测的

tNGS 技术,从技术原理上弥补了 mNGS 在病原学诊断中的部分不足,在降低成本同时保持较好的病原学检测敏感性,为传染病病原学的诊断提供了有效的解决方案。

本研究回顾性分析评价了 tNGS 在诊断肺部感染病原体中的价值。BALF 样本是肺炎患者检测标本中最能反映下呼吸道、远端气道和肺泡的生理病理状态、同时提示可能感染病原体的最佳标本,与其他体液相比(血液、痰液、穿刺液等),BALF 支在肺部疾病的诊断、分期和鉴别诊断方面的优势明显^[5-9]。本研究中 BALF 样本达 89.47%,其余 10.53%的标本为深咳痰样本,因此本研究对 tNGS 与传统病原学检测方法在诊断肺部感染病原体中的效能评测较为客观。

本研究结果显示,tNGS 在细菌感染、真菌感染、病毒感染及结核分枝杆菌感染等不同的病原体感染类型中的检测阳性率均高于传统病原学检测方法,差异均具有统计学意义。且 tNGS 在混合感染的检测方面大大优于传统的病原学检测方法,具有显著优势。在传统病原学检测阳性 37 例样本中,有 26 例 tNGS 检测出与其一致的病原,其中 9 例检出病原与传统方法完全一致;余 17 例 tNGS 除检测出传统病原学检测出的病原外,还检测出其未检出的潜在病原体,这些病原体多为临床微生物检验中难培养的病原菌^[10-11];有 11 例 tNGS 检测到的病原体与传统检测不同,传统方法检测出的病原体为不动杆菌属、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌等院感相关病原,对应样本 tNGS 检测结果多为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、分枝杆菌等病原菌及真菌、病毒等。

此外,tNGS 检测出了 8 例结核杆菌复合群阳性、7 例非结核分枝杆菌(鸟-胞内分枝杆菌复合群 5 例、脓肿分枝杆菌 2 例)阳性,4 例惠普尔养障体阳性,传统病原学检测方法均未能检出。值得关注的是,tNGS 检测出的 4 例惠普尔养障体阳性均为 BALF 样本,提示其可能是引起肺部感染的病原体^[8-10,12-15],这也是用传统的病原学检测方法不易检出的潜在病原体。惠普尔养障体作为一种可在健康人体内定植的条件致病菌,是否可以引起肺炎,目前尚无定论。目前国内对于该细菌相关的疾病报道较少,由于临床对该细菌缺乏了解及诊断方法有限,疾病常被误诊,甚至长时间得不到确诊^[16]。本研究 tNGS 结果显示,4 例惠普尔养障体阳性病例均合并有其他病原的混合感染,其中一例为 42 岁男性患者,惠普尔养障体检出序列数高达 8 290,合并有烟曲霉感染,烟曲霉检出序列数为 274 条,推测可能为极似诊断病原体^[17]。另一例为 59 岁女性患者,惠普尔养障体检出序列数为 1 308,合并有金黄色葡萄球菌(检出序列 931 条)、流感嗜血杆菌(检

出序列 64 条), 同样推测可能为极似诊断病原体。

综上所述, tNGS 作为一种新型检测技术, 在肺部感染的病原学检测方面具有一定的应用价值, 可在大部分传统方法检测阴性的标本中诊断出潜在感染病原体, 在诊断病毒、真菌及混合感染方面更显著, 可作为传统病原学诊断的一种有效补充方法^[18-20], 提高整体病原体的检出效率, 协助临床对不明原因肺部感染患者进行合理用药。

【参考文献】

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [3] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第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, 38(11): 681-689.
- [4] 高通量测序共识专家组. 高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(3): 175-178.
- [5] 李秀文, 王运铎, 张毅华. 肺泡灌洗液、纤支镜刷出物及痰病原菌培养对下呼吸道感染的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(12): 2091-2094.
- [6] 陈刚, 柴燕玲. 支气管肺泡灌洗液相关检测在肺部疾病中的应用进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(1): 113-116.
- [7] 陶毅, 王凯飞, 宋立成, 等. 支气管肺泡灌洗液中性粒细胞比例对于肺部细菌感染的诊断价值[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(1): 36-39.
- [8] 姚仲伟, 李美锦, 王桃, 等. 肺泡灌洗液宏基因组测序在儿童重症社区获得性肺炎的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2021(9): 1203-1206.
- [9] 冯荣光, 周丽岩, 窦蕊, 等. 支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序在儿童难治性肺炎诊治中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1253-1258.
- [10] 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.
- [11] 李群, 董晨明, 张芳, 等. 基于 ICU 可疑感染患者探讨 mNGS 与传统病原学检测的相关性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 568-573.
- [12] Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, 等. 临床微生物学手册[M]. 中华医学电子音像出版社, 2021.
- [13] Fenollar F, Ponge T, La Scola B, et al. First isolation of Tropheryma whipplei from bronchoalveolar fluid and clinical implications[J]. J Infect, 2012, 65(3): 275-278.
- [14] Li W, Zhang Q, Xu Y, et al. Severe pneumonia in adults caused by Tropheryma whipplei and Candida sp. infection: a 2019 case series[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 29.
- [15] 程燕, 宁永忠. 惠普尔养障体导致急性肺炎的探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(11): 1090-1093.
- [16] 吴登峰, 黄虎翔. 艾滋病合并惠普尔养障体与耶氏肺孢子菌混合感染 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(11): 1377-1380.
- [17] 宁永忠. 细菌性感染性疾病的诊断分级[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(1): 49-52.
- [18] 吴媛媛, 黄宏. 支气管肺泡灌洗液二代测序在检测肺部感染病原体中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(4): 280-285.
- [19] Lin R, Xing Z, Liu X, et al. Performance of targeted next-generation sequencing in the detection of respiratory pathogens and antimicrobial resistance genes for children[J]. J Med Microbiol, 2023, 72(11): 1521-1524.
- [20] 徐伟玲, 于少飞. 病原靶向二代测序在下呼吸道感染病原体诊断中应用价值研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(20): 3068-3072.
- 【收稿日期】 2024-06-19 【修回日期】 2024-09-05
-
- (上接 1289 页)
- [19] Ge Y, Sun H, Xu L, et al. The amelioration of alcohol-induced liver and intestinal barrier injury by *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (LGG) is dependent on interleukin 22 (IL-22) expression[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12650-12660.
- [20] Zhang D, Wei Y, Huang Q, et al. Important hormones regulating lipid metabolism[J]. Molecules, 2022; 27(20): 7052.
- [21] Yang S, Duan Z, Zhang S, et al. Ginsenoside Rh4 improves hepatic lipid metabolism and inflammation in a model of NAFLD by targeting the gut liver axis and modulating the FXR signaling pathway[J]. Foods, 2023, 12(13): 2492.
- [22] 俞佳珂, 刘琦. 鼠李糖乳杆菌与儿童非酒精性脂肪肝病研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(5): 389-392.
- [23] Legaki AI, Moustakas II, Sikorska M, et al. Hepatocyte mitochondrial dynamics and bioenergetics in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease[J]. Curr Obes Rep, 2022, 11(3): 126-143.
- [24] Yin Y, Sichler A, Ecker J, et al. Gut microbiota promote liver regeneration through hepatic membrane phospholipid biosynthesis[J]. J Hepatol, 2023, 78(4): 820-835.
- [25] Zhu H, Hou T. Modulatory effects of lactarius hatsudake on obesity and gut microbiota in high-fat diet-fed C57BL/6 mice[J]. Foods, 2024, 13(6): 948.
- [26] Cheng Z, Zhang L, Yang L, et al. The critical role of gut microbiota in obesity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1025706.
- [27] Fakharian F, Thirugnanam S, Welsh DA, et al. The role of gut dysbiosis in the loss of intestinal immune cell functions and viral pathogenesis[J]. Microorganisms, 2023, 11(7): 1849.
- [28] van Bergeijk DA, Terlouw BR, Medema MH, et al. Ecology and genomics of *Actinobacteria*: new concepts for natural product discovery[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(10): 546-558.
- 【收稿日期】 2024-06-17 【修回日期】 2024-08-25