

DOI:10.13350/j.cjpb.250109

• 论著 •

基于宏基因组学与呼气末二氧化碳监测的重症肺炎患儿抗菌耐药预测模型构建*

凌萍**, 周麟永, 陈烨, 王莎, 陈建丽
(贵阳市妇幼保健院儿童重症医学科, 贵州贵阳 550004)

【摘要】 目的 评估宏基因组学测序(metagenomic next-generation sequencing technology, mNGS)技术在预测机械通气重症肺炎患儿抗菌药物耐药性中的表现,结合呼吸末二氧化碳(ETCO₂)监测数据,探讨其临床应用价值。方法 纳入2022年7月至2024年4月在贵阳市儿童医院重症医学科的112名重症肺炎患儿,年龄在1个月至18岁之间,均需机械通气治疗。收集患儿的临床数据和支气管肺泡灌洗液(BALF)样本,使用mNGS技术进行病原微生物和耐药基因的检测。结合ETCO₂监测数据,采用决策树算法构建耐药性预测模型,并通过混淆矩阵和受试者工作特征(ROC)曲线评估模型性能。结果 使用mNGS技术识别出的主要病原微生物包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和呼吸道合胞病毒;主要耐药基因包括bla_{TEM}、mecA、ermB和vanA。初始ETCO₂和最高ETCO₂水平与多种耐药基因呈显著正相关($P < 0.05$)。决策树模型的准确率为0.859, AUC值为0.896。结论 mNGS技术能够快速、准确地识别重症肺炎患儿的病原微生物及其耐药基因,结合ETCO₂监测数据显著提高了耐药性预测的准确性。基于此构建的决策树模型性能良好,为重症肺炎的个体化治疗提供了新的思路和方法。

【关键词】 宏基因组学测序;呼吸末二氧化碳;重症肺炎;抗菌药物耐药性;机械通气

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)01-0046-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Jan.;20(01):46-51.]

Development of a multidimensional predictive model for antimicrobial resistance in severe pneumonia in mechanically ventilated children based on metagenomics and end-tidal carbon dioxide monitoring

LING Ping, ZHOU Linyong, CHEN Ye, WANG Sha, CHEN Jianli (PICU Department of Guiyang Maternal Meternal and Child Health Care Hospital, Guiyang 550004, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the performance of metagenomic sequencing (mNGS) combined with end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) monitoring in predicting antibiotic resistance in mechanically ventilated children with severe pneumonia. **Methods** A total of 112 children with severe pneumonia who were enrolled from July 2022 to April 2024 at Guiyang Children's Hospital. Clinical data and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) samples were collected. Pathogens and resistance genes were detected using mNGS. A decision tree algorithm, combined with ETCO₂ data, was used to construct a resistance prediction model. **Results** The main pathogens were *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, and respiratory syncytial virus. Key resistance genes included bla_{TEM}, mecA, ermB, and vanA. Initial and highest ETCO₂ levels were significantly correlated with several resistance genes ($P < 0.05$). The model accuracy was 0.859, with an AUC of 0.896. **Conclusion** mNGS combined with ETCO₂ monitoring significantly improves the accuracy of resistance prediction, providing a novel approach for individualized treatment of severe pneumonia.

【Keywords】 metagenomic sequencing; end-tidal carbon dioxide; severe pneumonia; antibiotic resistance; mechanical ventilation

***抗菌药物耐药性(Antimicrobial resistance, AMR)已成为全球公共卫生领域的重大挑战,其在儿童重症肺炎的临床治疗中尤为重要^[1-2]。重症肺炎是儿童住院和死亡的主要原因之一,而机械通气(Mechanical ventilation)往往是这些患儿的必需治疗手段^[3-4]。研究表明,随着抗菌药物的广泛使用和滥用,病原体对多种抗菌药物的耐药性显著增加,导致治疗失败、住院时间延长以及医疗费用的增加^[5-6]。因此,准确而快速地

识别病原体及其耐药性对于个体化治疗至关重要。传统的微生物培养方法虽然是临床诊断的金标准,但存

* **【基金项目】** 2022年度贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No. gzwkj2022-401)。

** **【通讯作者(简介)】** 凌萍(1981-),女,湖南衡阳人,硕士,副主任医师,主要从事儿科急危重症相关工作。
E-mail:13984850913@163.com

在检测周期长、灵敏度低等缺点^[7],难以及时为临床决策提供有效支持。随着分子生物学技术的进步,宏基因组学下的下一代测序(Metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术在临床逐渐得到大规模应用,并在直接检测临床样本中的微生物和耐药基因方面显示出巨大潜力^[8-9]。mNGS能够在短时间内提供全面的病原体谱及其耐药性信息,能够在检测细菌、病毒、真菌和寄生虫等多种病原体,并鉴定未知病原体的同时,实现数小时至几天内的高通量检测,而传统培养方法可能需要数天甚至数周^[10-11]。此外,mNGS能够检测到低丰度的病原体DNA或RNA,具有高灵敏度,减少假阳性结果^[12-13]。然而,单纯依靠mNGS技术可能无法全面反映患者的临床状况和治疗反应。在重症肺炎患儿中,机械通气过程中监测呼吸末二氧化碳(End-respiratory carbon dioxide, ETCO₂)水平是评估呼吸功能的重要手段之一^[14],ETCO₂作为一种无创性监测手段反映了肺泡通气、肺血流和细胞代谢的综合状态。已有研究报道ETCO₂水平的变化与肺部病变及通气状况密切相关^[15],可能为病原体活性和耐药性提供间接信息。近期研究表明,ETCO₂水平的动态变化可能反映肺部炎症程度和微生物代谢活性^[16-17],为耐药性预测提供了新的视角。

病原体耐药性与患者通气状态之间存在密切的相互关系。耐药菌株可能导致治疗失败,进一步加重肺部损伤和通气困难,表现为ETCO₂的异常变化。通过将mNGS检测到的耐药基因与ETCO₂监测数据相结合,可以揭示特定耐药基因型与患者通气状态之间的相关性,进而为耐药预测提供更多的生理学依据^[18]。此外,宿主免疫反应在抗菌药物耐药性发展中扮演着关键角色。研究表明,某些耐药菌株能够诱导宿主产生特定的免疫应答模式,从而影响治疗效果^[19]。整合mNGS技术、ETCO₂监测和宿主免疫标志物分析,有望构建一个多维度的耐药性预测模型,提高预测准确性和临床实用性。

近年来,机器学习算法在医学领域的应用日益广泛。决策树、随机森林和支持向量机等算法已被证明在疾病诊断和预后预测方面具有良好的性能^[20-21]。决策树算法作为一种基于非线性分类的机器学习方法,适用于处理复杂的、多变量数据。将这些先进的算法应用于整合mNGS和ETCO₂数据的耐药性预测模型中,有望进一步提高模型的准确性,决策树模型具有易于理解和解释的特点适合在临床实践中应用^[22]。

基于上述理论基础,本研究旨在构建一个整合mNGS技术、ETCO₂监测数据和机器学习算法的多维耐药性预测模型。通过综合分析病原微生物组成、耐药基因谱、ETCO₂动态变化和宿主免疫标志物,可

以更准确地预测机械通气重症肺炎患儿的抗菌药物耐药性。这一方法不仅有望提高重症肺炎的治疗效果,减少耐药性传播,还能为合理使用抗菌药物提供科学依据,同时为个体化精准治疗策略的制定提供重要参考。

对象和方法

1 研究对象

于2022年7月至2024年4月在贵阳市儿童医院重症医学科就诊的重症肺炎患儿112名。纳入标准为年龄在1个月至18岁之间,并且确诊为重症肺炎且需要机械通气治疗。排除标准为(1)患有严重免疫缺陷(如先天性免疫缺陷病)或正在接受免疫抑制治疗的患儿;(2)患儿在入院前已经接受广谱抗菌药物治疗超过48h。所有纳入的患儿将在入院后接受详细的临床评估和治疗记录,包括基本信息(年龄、性别)、病史和治疗过程、机械通气参数(ETCO₂水平)以及抗菌药物使用情况和疗效。本研究中广谱抗菌药物主要指作用于多种革兰阳性和阴性菌的抗菌药物,如头孢菌素类、碳青霉烯类等。本研究获得贵阳市儿童医院伦理委员会批准(批准号:2021-70)。

研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理指导原则,所有患儿及其监护人均需签署知情同意书。

2 临床数据和样本采集

临床数据的收集包括患儿的基本信息(年龄、性别、体重)、病史和治疗过程、机械通气参数(ETCO₂的初始值、最高值、最低值及其变化趋势)以及抗菌药物使用情况。生物样本采集患儿的支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)。在机械通气过程中,通过支气管镜采集患儿的BALF样本,采集完成后立即储存在-80℃环境中,直至后续测序分析。采集的支气管肺泡灌洗液(BALF)样本送至第三方检测公司进行宏基因组学测序。

3 宏基因组学测序

采用专用DNA提取试剂盒(Qiagen DNeasy Kit, Qiagen)提取BALF样本DNA,使用NanoDrop分光光度计和琼脂糖凝胶电泳检测样本DNA的浓度和纯度后,利用Illumina高通量测序平台对所有BALF样本进行宏基因组测序。测序完成后,首先去除原始测序数据的低质量读段和接头序列,随后通过QIIME2工具将质量控制后的序列与参考基因组数据库进行比对,以识别样本中的病原微生物种类和丰度。最后,通过将测序数据比对到CARD和ResFinder抗菌药物耐药基因数据库,对样本中的耐药基因进行识别和定量。

4 耐药性预测

本研究通过结合宏基因组学分析获得的病原微生物种类、相对丰度及抗菌药物耐药基因数据与 ETCO₂ 监测数据,对病原微生物活动与呼吸功能的关系进行综合评估。具体而言,本研究采用决策树算法构建耐药性预测模型。数据集将被划分为训练集和测试集(80%训练,20%测试),并通过 *k* 折交叉验证评估模型的稳定性和泛化能力。模型性能的评价指标包括准确率、灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值,以全面反映其预测能力。

5 统计学分析

统计分析使用 R 语言(版本:4.2.0)完成。采用描述性统计分析患儿的年龄、性别、体重、病史、机械通气参数及抗菌药物使用情况等基本特征和临床数据。采用 Pearson 相关性分析评估宏基因组学数据、ETCO₂ 水平与抗菌药物耐药性之间的关系。采用逻辑回归模型分析宏基因组学特征(如病原微生物种类、相对丰度、耐药基因丰度)和 ETCO₂ 监测数据对耐药性的影响,通过计算回归系数及其显著性,确定各因素的独立贡献。同时,使用逐步回归方法进行变量选择,优化模型的预测性能。采用 ROC 曲线和 AUC 值评估模型的分类性能。计算混淆矩阵及其衍生指标(如准确率、灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值)以全面评估模型的预测效果。本研究采用均值±标准差(Mean±SD)进行数据展示,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

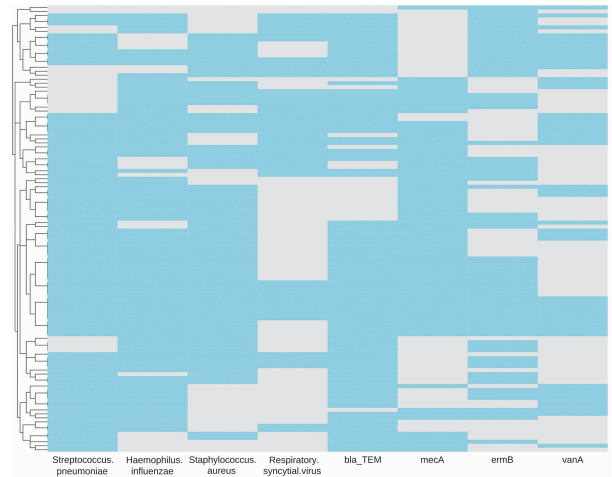
1 一般资料

研究共纳入 112 名重症肺炎患儿,平均年龄 7.45±4.32 岁,男性、女性患儿分别为 63(56.25%)和 49(43.75%)名,平均体重 25.64±12.48 kg。所有患儿均接受了机械通气治疗,初始 ETCO₂ 水平 38.65±5.42 mmHg,最高 ETCO₂ 水平 45.23±6.13 mmHg,最低 ETCO₂ 水平为 32.34±4.98 mmHg。所有患儿均接受了抗菌药物治疗,其中使用广谱抗菌药物的比例为 72.32%。

2 宏基因组学测序结果

对 112 名重症肺炎患儿的 BALF 样本 DNA 进行宏基因组学测序并进行数据质控后,平均每个样本生成 4.8 百万条有效读段(reads)。通过 QIIME2 软件比对参考基因组数据库,识别出每个样本中的病原微生物种类和相对丰度,其中优势病原微生物包括肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, 23.12%±8.03%)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, 18.76%±7.17%)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, 14.45%±6.17%)和呼吸道合胞病毒

(*Respiratory Syncytial Virus*, RSV, 8.94%±5.11%)。同时,通过比对至 CARD 和 ResFinder 抗菌药物耐药基因数据库,本研究从 112 例 BALF 样本识别出的耐药基因包括 bla_TEM、mecA、ermB 和 vanA,平均相对丰度分别为 25.64%±8.97%、20.12%±7.42%、18.54%±6.88% 和 15.23%±5.76%(图 1)。



灰色表示在样本中未检出,蓝色表示在样本中检出。

图 1 样本中病原体 and 抗菌药物基因检出分布图。

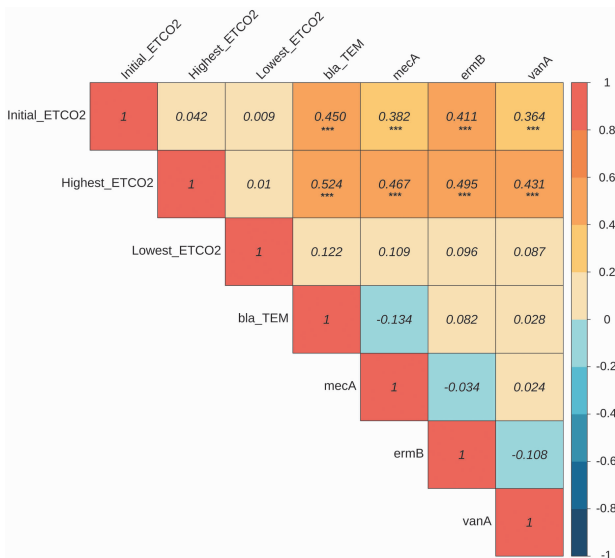
Fig. 1 Distribution of pathogen and antibiotic gene detection in samples

3 病原微生物和耐药基因的分布

对宏基因组学测序结果的进一步分析显示(图 1),在 112 名重症肺炎患儿的 BALF 样本中,肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和呼吸道合胞病毒的检出率分别为 85.71%、78.57%、28.75%、67.86% 和 57.14%。对于抗菌药物耐药基因,bla_TEM、mecA、ermB 和 vanA 的检出率分别为 76.79%、64.29%、59.82% 和 50.89%。

4 ETCO₂ 水平与耐药性的关系

在 112 名重症肺炎患儿中,初始 ETCO₂ 水平为 38.65±5.42 mmHg,最高 ETCO₂ 水平为 45.23±6.13 mmHg,最低 ETCO₂ 水平为 32.34±4.98 mmHg。基于上述各抗菌药物耐药基因的平均相对丰度(表 2),Pearson 相关性分析结果显示(图 2),初始 ETCO₂ 水平与 bla_TEM 显著正相关(*r*=0.455, *P*<0.001),与 mecA 显著正相关(*r*=0.382, *P*=0.009),与 ermB 显著正相关(*r*=0.411, *P*=0.008),与 vanA 显著正相关(*r*=0.364, *P*=0.022)。最高 ETCO₂ 水平与 bla_TEM 显著正相关(*r*=0.524, *P*<0.001),与 mecA 显著正相关(*r*=0.467, *P*<0.001),与 ermB 显著正相关(*r*=0.495, *P*<0.001),与 vanA 显著正相关(*r*=0.431, *P*=0.002),最低 ETCO₂ 水平与各耐药基因的相关性不显著。



红色表示正相关,蓝色表示负相关。***表示变量间存在显著相关性。

图2 ETCO₂水平与抗菌药物耐药基因的Pearson相关性分析热图
Fig. 2 Heat map of Pearson correlation analysis between ETCO₂ levels and antibiotic resistance genes

5 耐药性预测模型的性能评估

为了评估ETCO₂监测数据在预测重症肺炎患儿抗菌药物耐药性中的应用价值,本研究构建并评估了基于决策树算法的抗菌药物耐药性预测模型。使用ETCO₂水平(初始ETCO₂、最高ETCO₂、最低ETCO₂)作为输入变量,抗菌药物耐药性(结合bla-TEM、mecA、ermB、vanA的存在与否)作为输出变量。数据集被划分为训练集(80%)和测试集(20%),在训练集上进行模型训练,并在测试集上评估模型性能。模型预测结果:预测非耐药19株,而实际非耐药16株,实际耐药3株;预测耐药15株,而实际耐药11株,非耐药4株。根据混淆矩阵计算得到的各项指标结果见表1,模型的准确率为0.859,灵敏度为0.935,特异性为0.795,Kappa值为0.720,表明模型的预测结果与实际情况有较高的一致性。同时,本研究通过分析受试者工作特征(ROC)曲线和计算曲线下面积(AUC)进一步评估了模型的分性能,结果表明该模型的AUC值为0.894(图3),进一步验证了模型区分抗菌药物耐药性的能力。

讨论

宏基因组二代测序技术在重症患者抗感染治疗中具有重要检测指导意义^[23-24]。本研究通过结合宏基因组学测序(mNGS)和呼吸末二氧化碳(ETCO₂)监测数据,系统评估了其在预测机械通气重症肺炎患儿抗菌药物耐药性中的临床应用价值。本研究结果显示mNGS技术结合相关生物信息学分析和数据库能够快速、准确地识别重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液

表1 基于训练集混淆矩阵计算的预测模型各指标结果
Table 1 Results of various indicators of the prediction model calculated based on the confusion matrix of the training set

指标	结果
准确率	0.8593
95%置信区间	(0.8371, 0.8795)
无信息率	0.5435
准确率显著性P值	<0.001
Kappa	0.7204
McNemar 测试P值	<0.001
灵敏度(召回率)	0.9351
特异性	0.795
阳性预测值	0.793
阴性预测值	0.835
流行率	0.456
检测率	0.426
检测流行率	0.538
平均准确度	0.865

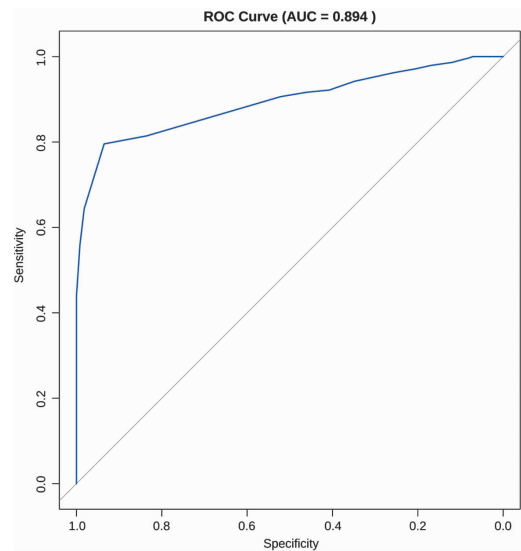


图3 基于决策树算法的抗菌药物耐药性预测模型的受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)

Fig. 3 Receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) of the antibiotic resistance prediction model based on the decision tree algorithm

(BALF)中的病原微生物种类及其耐药基因,并通过ETCO₂监测数据进一步增强了耐药性预测的准确性。本研究通过mNGS技术识别出的BALF样本中的主要病原微生物包括肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和呼吸道合胞病毒(*Respiratory Syncytial Virus, RSV*),这与既往文献报道的儿童重症肺炎常见病原体谱基本一致。本研究中呼吸道合胞病毒的检出率较高(57.14%),表明病毒感染在儿童重症肺炎中的普遍性,同时也提示mNGS技术在同时检测细菌和病毒方面的优势。这一结果表明临床治疗重症肺炎时,除了考虑抗菌治疗外,还应关注病毒感染的可能性,适时采取抗病毒治疗或支持治疗。此外,本研究发现bla

_TEM、mecA、ermB 和 vanA 是主要的耐药基因,这些基因分别与 β -内酰胺类、甲氧西林、大环内酯类和万古霉素的耐药性相关。bla_TEM 基因的高检出率(76.79%)也反映了 β -内酰胺类抗菌药物在儿科临床中的广泛使用,同时也提示需要更加谨慎地使用此类抗菌药物,以防止耐药性。

ETCO₂ 监测作为评估呼吸功能的重要手段,其水平变化与肺部病变及通气状况密切相关^[25-26]。本研究发现,初始 ETCO₂ 和最高 ETCO₂ 水平与多种主要抗菌药物耐药基因(如 bla_TEM、mecA、ermB、vanA)具有显著的正相关性($P < 0.05$)。这表明 ETCO₂ 水平的变化可能为病原体活性和耐药性提供间接信息。尽管最低 ETCO₂ 水平与耐药基因的相关性不显著,但初始和最高 ETCO₂ 水平的显著相关性提示了 ETCO₂ 监测在临床耐药性预测中的潜在应用价值。我们推测,较高的 ETCO₂ 水平可能反映了更严重的肺部感染和通气功能障碍^[27-28],而这种状态下病原体的活性和耐药基因的表达可能会增加。既往研究也支持 ETCO₂ 监测在评估呼吸系统疾病中的应用价值,研究表明 ETCO₂ 水平的变化与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿的病情严重程度和预后密切相关。此外,Akkermans 等^[29-30]报道,ETCO₂ 水平能够反映机械通气患儿的通气状况和二氧化碳潴留情况,为临床决策提供重要参考。通过结合 ETCO₂ 水平和 mNGS 数据构建的决策树模型,本研究表明该模型在预测重症肺炎患儿抗菌药物耐药性方面表现出较高的准确性(0.859)和可靠性(AUC=0.894),能够有效地检测出耐药性病例。这些结果进一步验证了 ETCO₂ 监测数据在耐药性预测中的辅助作用。这一发现与文献中的类似研究结果相一致。Kim 等^[31]通过结合临床数据和生物标志物构建的预测模型,在耐药性预测方面同样显示出较高的准确性和可靠性。此外,Liu 等^[32]的研究也表明,基于多种临床参数和生物标志物的综合模型能够显著提高感染性疾病的预测能力。尽管本研究取得了较为显著的成果,但仍存在一些局限性。首先,样本量相对较小,可能影响结果的普遍性。未来研究应扩大样本量,进一步验证结果的可靠性。其次,本研究为单中心回顾性研究,存在选择偏倚的可能。多中心、大规模的前瞻性研究将有助于进一步验证和推广本研究的结论。最后,尽管 mNGS 技术显示出显著优势,但其高成本在临床推广应用中仍面临挑战。

综合以上结果,本研究展示了 mNGS 技术和 ETCO₂ 监测数据在预测机械通气重症肺炎患儿抗菌药物耐药性中的临床价值。快速、准确的病原体和耐药性识别,对于重症肺炎的个体化治疗至关重要,通过提前识别耐药性,可以优化抗菌药物的使用策略,减少

不必要的广谱抗菌药物使用,降低耐药性传播的风险,提高治疗效果。此外,本研究提出的耐药性预测模型,可以作为临床决策支持系统的一部分,辅助医师在复杂感染病例中做出更为精准的治疗决策。未来的研究可以进一步优化模型算法,结合更多临床参数以提升预测性能。本研究通过结合 mNGS 技术和 ETCO₂ 监测数据,评估了其在预测机械通气重症肺炎患儿抗菌药物耐药性中的临床价值。结果表明,mNGS 技术能够快速、准确地识别病原微生物及其耐药基因,ETCO₂ 监测数据在耐药性预测中具有重要的辅助作用。基于此构建的耐药性预测模型性能良好,为重症肺炎的个体化治疗提供了新的思路和方法。

【参考文献】

- [1] Tran-Quang K, Nguyen-Thi-Dieu T, Tran-Do H, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Vietnamese children with severe pneumonia; a cross-sectional study [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1110903.
- [2] Gan M, Zhang Y, Yan G, et al. Antimicrobial resistance prediction by clinical metagenomics in pediatric severe pneumonia patients [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2024, 23(1): 33.
- [3] 晓莉, 余林, 邓海波, 等. 236 例 ICU 呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(7): 838-841.
- [4] Nan X, Yu J, Liang Y, et al. Application of different sampling methods combined with metagenomic next-generation sequencing to detect pathogens in children with severe pneumonia on mechanical ventilation [J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 4545-4553.
- [5] Cuevas-Gonzalez MV, Cuevas-Gonzalez JC, Espinosa-Cristobal LF, et al. Use or abuse of antibiotics as prophylactic therapy in oral surgery: A systematic review [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(37): e35011.
- [6] Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections; best practice advice from the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(6): 822-827.
- [7] Shin CH, Lim C, Kim TS, et al. Effective and rapid microbial identification in pediatric osteoarticular infections using blood culture bottles [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(20): 1792-1798.
- [8] Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, et al. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome [J]. J Clin Invest, 2022, 132(7): e154944.
- [9] 赵聪琳, 刘凯, 周永召. 靶向二代测序技术与宏基因组二代测序技术在病原微生物检测中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(1): 114-121.
- [10] Gaston DC, Miller HB, Fissel JA, et al. Evaluation of metagenomic and targeted next-generation sequencing workflows for detection of respiratory pathogens from bronchoalveolar lavage fluid specimens [J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(7): e0052622.
- [11] Li S, Tong J, Liu Y, et al. Targeted next generation sequencing

- is comparable with metagenomic next generation sequencing in adults with pneumonia for pathogenic microorganism detection [J]. *J Infect*, 2022, 85(5): e127-e129.
- [12] 孟翠翠. 宏基因组二代测序技术在感染性疾病病原体检测中的诊断价值研究[D]. 河南: 郑州大学, 2023.
- [13] Chen S, Kang Y, Li D, et al. Diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing for the detection of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary infections; Systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 867-873.
- [14] Wang J, Zhang J, Liu Y, et al. Relationship between end-tidal carbon dioxide and arterial carbon dioxide in critically ill patients on mechanical ventilation; A cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(33): e26973.
- [15] Mehta JH, Williams GW, Harvey BC, et al. The relationship between minute ventilation and end tidal CO₂ in intubated and spontaneously breathing patients undergoing procedural sedation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180187.
- [16] Busana M, Rau A, Lazzari S, et al. Causes of hypoxemia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome; A combined multiple inert gas elimination technique and dual-energy computed tomography study [J]. *Anesthesiology*, 2024, 140(2): 251-260.
- [17] 刘艳, 刘峰. 小儿呼吸机相关肺炎与气道微生态关系的研究[J]. *安徽医学*, 2024, 45(3): 385-388.
- [18] Zhang C, Liu T, Wang Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage fluid from children with severe pneumonia in pediatric intensive care unit [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1082925.
- [19] Zhang W, Yao Y, Zhou H, et al. Interactions between host epithelial cells and *Acinetobacter baumannii* promote the emergence of highly antibiotic resistant and highly mucoid strains [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2556-2569.
- [20] Ossai CI, Wickramasinghe N. Intelligent decision support with machine learning for efficient management of mechanical ventilation in the intensive care unit - A critical overview [J]. *Int J Med Inform*, 2021, 150: 104469.
- [21] 程茵, 刘刚, 张丽霞, 等. 基于 MALDI-TOF MS 的不同机器学习模型对肺炎克雷伯菌亚胺培南药物敏感性预测的诊断效能比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(6): 612-617.
- [22] Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023 [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(13): 1201-1208.
- [23] 徐秀丹, 焦鹏, 翟盈盈. 宏基因组二代测序技术在重症患者病原学诊断中的应用价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(3): 377-381.
- [24] Li S, Zhou P, Yang L, Tang T, et al. Clinical value of sampling time of metagenomic next-generation sequencing in patients with severe pneumonia [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 5263-5274.
- [25] 郭竹睿. 人体呼吸模型和呼吸监测系统研究[D]. 陕西: 西安工业大学, 2021.
- [26] 马冬, 贺琳晰. 重症肺炎患儿机械通气治疗中呼气末二氧化碳分压监测的效果分析[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(5): 446-448, 452.
- [27] van Egmond J, Mulier J. Airway closure during mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome patients [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(6): 4079-4080.
- [28] Woo S, Park SY, Kim Y, et al. The dynamics of respiratory microbiota during mechanical ventilation in patients with pneumonia [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 638.
- [29] Akkermans A, van Waes JA, Kheterpal S, et al. Outlying end-tidal carbon dioxide during general anesthesia is associated with postoperative pulmonary complications; A multicenter retrospective observational study from US hospitals between 2010 and 2017 [J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(2): 341-353.
- [30] Persson NDA, Lohela TJ, Mortensen KN, et al. Anesthesia blunts carbon dioxide effects on glymphatic cerebrospinal fluid dynamics in mechanically ventilated rats [J]. *Anesthesiology*, 2024, 141(2): 338-352.
- [31] Kim JI, Maguire F, Tsang KK, et al. Machine learning for antimicrobial resistance prediction: Current practice, limitations, and clinical perspective [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(3): e0017921.
- [32] Liu H, 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.

【收稿日期】 2024-07-13 【修回日期】 2024-10-08