

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.005
文章编号: 1005-8982 (2024) 06-0025-06

肺炎专题·论著

二代基因测序技术联合半乳甘露聚糖检测对重症肺炎合并真菌感染的诊断价值*

王美玉¹, 王文博², 李翠娟³

[大庆龙南医院(齐齐哈尔医学院第五附属医院) 1.临床药学科, 2.急诊重症监护室, 3.呼吸与危重症医学科, 黑龙江 大庆 163458]

摘要: **目的** 探究二代基因测序技术(NGS)联合半乳甘露聚糖(GM)检测对重症肺炎合并真菌感染的诊断价值。**方法** 选取2020年3月—2023年3月大庆龙南医院急诊重症监护室收治的重症肺炎患者148例。收集支气管肺泡灌洗液行病原微生物培养及肺泡灌洗液NGS检测, 同期行血清GM检测。以病原微生物培养为金标准, 分析血清GM及肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性、特异性, 评估血清GM检测、肺泡灌洗液NGS检测单独及联合诊断重症肺炎合并真菌感染结果与病原微生物培养结果的一致性。**结果** 148例重症肺炎中合并真菌感染30例, 其中肺孢子菌10例、白色念珠菌8例、曲霉菌7例、根霉菌1例、肺孢子菌感染合并白色念珠菌3例、肺孢子菌感染合并鲍曼不动杆菌1例。血清GM检测结果显示, 阳性28例, 阴性120例, 与病原学培养诊断真菌感染的Kappa值为0.700。肺泡灌洗液NGS诊断结果显示, 阳性34例, 阴性114例, 与病原学培养诊断真菌感染的Kappa值为0.841。血清GM联合肺泡灌洗液NGS诊断结果显示, 阳性30例, 阴性118例, 病原学培养诊断真菌感染的Kappa值为0.916。血清GM、肺泡灌洗液NGS单独及联合诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性分别为73.3%(95% CI: 0.538, 0.870)、93.3%(95% CI: 0.765, 0.988)、93.3%(95% CI: 0.765, 0.988), 特异性分别为94.9%(95% CI: 0.888, 0.979)、94.9%(95% CI: 0.889, 0.979)、98.3%(95% CI: 0.934, 0.997), 曲线下面积分别为0.841、0.941和0.958。**结论** 血清GM联合肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染, 在肺孢子菌、白色念珠菌及曲霉菌等常见菌种中的诊断效能良好。

关键词: 重症肺炎; 真菌感染; 半乳甘露聚糖试验; 基因测序; 诊断
中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A

Diagnostic value of next-generation sequencing combined with serum galactomannan antigen test for severe pneumonia complicating fungal infection*

Wang Mei-yu¹, Wang Wen-bo², Li Cui-juan³

[1. Department of Clinical Pharmacy; 2. Emergency Intensive Care Unit, 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Daqing Longnan Hospital (The Fifth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University), Daqing, Heilongjiang 163458, China]

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of next-generation sequencing (NGS) combined with serum galactomannan (GM) antigen test for severe pneumonia complicating fungal infection. **Methods** Between March 2020 and March 2023, a total of 148 patients with severe pneumonia admitted to the Emergency Intensive Care Unit of Daqing Longnan Hospital were included in this study. Bronchoalveolar lavage fluid was collected and subjected to microbial culture and NGS analysis. The serum GM antigen test was performed

收稿日期: 2023-07-17

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金(No:LH2021H074); 大庆市指导性科技计划项目(No: zdy-2023-05)

concurrently. With the results of microbial culture as the gold standard, the sensitivity and specificity of the serum GM antigen test and NGS on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing fungal infections in severe pneumonia were analyzed. The concordance of the serum GM antigen test and NGS on bronchoalveolar lavage fluid alone and their combination with the microbial culture was evaluated. **Results** Among 148 cases of severe pneumonia, 30 cases were complicated with fungal infections, including 10 cases of *Pneumocystis*, 8 cases of *Candida albicans*, 7 cases of *Aspergillus*, 1 case of *Rhizopus*, 3 cases of *Pneumocystis* with *Candida albicans*, and 1 case of *Pneumocystis* with *Acinetobacter baumannii*. The serum GM antigen test demonstrated that 28 cases were positive and 120 cases were negative, with a Kappa value of 0.700 for diagnosing fungal infections in comparison with the microbial culture. The NGS on bronchoalveolar lavage fluid showed that 34 cases were positive and 114 cases were negative, with a Kappa value of 0.841 for diagnosing fungal infections in comparison with the microbial culture. The combined detection via the serum GM antigen test and NGS on bronchoalveolar lavage fluid revealed that 30 cases were positive and 118 cases were negative, with a Kappa value of 0.916 for diagnosing fungal infections in comparison with the microbial culture. The sensitivities of the serum GM antigen test and NGS on bronchoalveolar lavage fluid alone and their combination for the diagnosis of severe pneumonia with fungal infection were 73.3% (95% CI: 0.538, 0.870), 93.3% (95% CI: 0.765, 0.988) and 93.3% (95% CI: 0.765, 0.988), with the specificities being 94.9% (95% CI: 0.888, 0.979), 94.9% (95% CI: 0.889, 0.979) and 98.3% (95% CI: 0.934, 0.997), and the areas under the curves (AUCs) being 0.841, 0.941 and 0.958. **Conclusions** The combination of the serum GM antigen test and NGS on bronchoalveolar lavage fluid exhibits great diagnostic efficacy for fungal infections in severe pneumonia, especially for common fungal species such as *Pneumocystis*, *Candida albicans*, and *Aspergillus*.

Keywords: severe pneumonia; fungal infection; serum galactomannan antigen test; gene sequencing; diagnosis

近年来,重症肺炎一直是医学界和公众关注的焦点之一。重症肺炎作为一种严重的呼吸系统感染,常见于重症监护病房患者,以呼吸困难、高热、咳嗽及胸痛等临床症状为主,伴随病情迁延不愈,可导致多器官功能衰竭,病死率达20%~50%^[1-2]。此外,部分重症肺炎患者常合并真菌感染,加重肺部炎症反应,诱导免疫系统失调及全身炎症反应综合征病情进展,增加死亡风险^[3-4]。

目前,临床上针对重症肺炎合并真菌感染的诊断以临床症状、影像学检查及实验室检测为主。然而,临床症状及影像学检查在敏感性和特异性方面存在一定局限性,尤其对早期真菌感染的检测,无法及时准确地确定感染的存在及病原菌种类^[5-6]。病原微生物培养作为临床诊断真菌感染的金标准,诊断效能高,但培养时间长,时效性差,加之患者病情多变,不利于患者的针对性治疗及预后改善^[7]。

半乳甘露聚糖(Galactomannan, GM)可通过检测血液中GM抗原水平鉴别真菌感染,具有快速、非侵入性及量化的优势^[8]。二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)是一种新型的高通量测序技术,可对样本中的全部基因组进行广泛测序,不仅能够检测真菌的存在及种类,还可检测部分耐

药基因,确定相关致病机制,从而指导个体化治疗决策^[9]。目前,鲜有研究报道GM联合NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的效能分析,因此本研究尝试分析GM联合NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的价值,为合并真菌感染患者的早期诊断、治疗决策及预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年3月—2023年3月大庆龙南医院急诊重症监护室收治的重症肺炎患者148例。其中,女性72例,男性76例;年龄41~77岁,平均(63.01±6.08)岁。诊断标准:参考《美国胸科学会及感染病学会—成人社区获得性肺炎诊治标准2019》^[11],符合下述≥1项主要诊断标准且≥3项次要诊断标准确诊,主要标准:①气管插管机械通气,②脓毒症患者液体复苏后维持血管活性药物治疗;次要标准:①多肺叶受累或低血压需液体复苏或意识障碍,②氧合指数≤250,③呼吸频率≥30次/min,④血尿素氮≥20 mg/dL,⑤血小板计数<100×10⁹/L,⑥白细胞计数<4×10⁹/L。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合重症肺炎的临床诊断;②影像学检查可见肺部存在病灶;③完成支气管镜检及支气管肺泡灌洗液收集。

1.2.2 排除标准 ①合并多器官衰竭综合征;②合并红斑狼疮、类风湿等免疫性疾病;③精神病史;④肺癌;⑤妊娠或哺乳期女性。

1.3 研究方法

所有患者行支气管镜检查并收集支气管肺泡灌洗液,行病原微生物培养、血清GM及肺泡灌洗液NGS检测。以病原微生物培养为金标准,分析血清GM及肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性、特异性,评估血清GM检测、肺泡灌洗液NGS检测单独及联合诊断重症肺炎合并真菌感染结果与病原微生物培养结果的一致性。

1.3.1 肺泡灌洗液收集 入院72 h内,咪达唑仑静脉镇静,鼻腔进镜,采用2%利多卡因行气道黏膜表面局部麻醉,将支气管镜顶端嵌顿在病变相对严重段的支气管分支,注入60~120 mL生理盐水灌洗,100 mmHg负压抽吸,回收率为40%~60%,灌洗液培养量 ≥ 10 mL。

1.3.2 病原微生物培养 灌洗液样本常规富集培养、涂片,革兰染色镜检剔除假阳性菌。使用全自动微生物检测系统(美国Biolog公司,型号:GEN III Omnilog型)检测病原微生物种类。

1.3.3 血清GM检测 入院72 h内,采集患者肘静脉血4 mL,3 500 r/min离心10 min,离心半径13 cm,取上清液用酶联免疫吸附试验检测血清GM水平,检测结果判定:I值 ≥ 1 为阳性。

1.3.4 肺泡灌洗液NGS检测 将肺泡灌洗液低温4℃、4 000 r/min离心10 min、离心半径13.5 cm,取上清液。采用DNA提取试剂盒提取上清液中游离DNA。

DNA超声破碎至150 bp的片段,插入200~300 bp的片段,使用DNA质控试剂(美国Thermo Fisher Scientific公司,商品名:Qubit dsDNA HS Assay Kit)将线性的DNA转化为单链环形结构,后滚环复制生成DNA纳米球。使用高通量测序平台BGISEQ-5/MGISEQ-2000(深圳华大基因和MGISEQ公司)进行测序,筛除长度 < 35 bp的低质量片段。采用BEA测序软件对比人参考基因组序列,剔除人基因组序列;剩余数据与细菌、真菌、病毒、寄生虫数据库进行自动对比,获取匹配到病原体的序列数,判定病原体种类。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;一致性检验用Kappa值,并进行 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学培养结果

148例重症肺炎中合并真菌感染患者30例,其中肺孢子菌10例、白色念珠菌8例、曲霉菌7例、根霉菌1例、肺孢子菌感染合并白色念珠菌3例、肺孢子菌感染合并鲍曼不动杆菌1例。

2.2 两组患者临床资料比较

重症肺炎合并真菌感染30例,未合并真菌感染患者118例。两组年龄、氧合指数、氧分压、中性粒细胞比例、急性生理与慢性健康评分比较,经 t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组性别构成、糖尿病、高血压、慢性呼吸道疾病比较,经 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床资料比较

| 组别 | <i>n</i> | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 糖尿 病/例 | 高血 压/例 | 慢性呼吸 道疾病/例 | 氧合指数/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 氧分压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 中性粒细胞比 例/(%, $\bar{x} \pm s$) | 急性生理与慢性 健康评分($\bar{x} \pm s$) |
|--------------|----------|-------|-----------------------------|-----------|-----------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 合并真菌感染组 | 30 | 16/14 | 62.94 \pm 5.81 | 4 | 7 | 11 | 199.64 \pm 12.05 | 62.79 \pm 7.03 | 86.53 \pm 7.15 | 16.04 \pm 3.31 |
| 未合并真菌感染组 | 118 | 60/58 | 63.07 \pm 6.02 | 16 | 27 | 44 | 198.15 \pm 13.19 | 62.54 \pm 6.81 | 87.02 \pm 7.23 | 16.12 \pm 2.79 |
| χ^2/t 值 | | 0.059 | 0.106 | 0.001 | 0.003 | 0.004 | 0.562 | 0.178 | 0.332 | 0.135 |
| <i>P</i> 值 | | 0.808 | 0.915 | 0.974 | 0.958 | 0.950 | 0.575 | 0.858 | 0.740 | 0.893 |

2.3 血清 GM 诊断重症肺炎合并真菌感染

血清 GM 试验结果显示,阳性 28 例,阴性 120 例;病原学培养,感染 30 例,非感染 118 例, Kappa 值为 0.700,经一致性检验,两者具有一致性($\chi^2=39.981$, $P=0.001$)。见表 2。

表 2 血清诊断重症肺炎合并真菌感染的结果 例

| 血清 GM 试验 | 病原学培养 | | 合计 |
|----------|-------|-----|-----|
| | 感染 | 非感染 | |
| 阳性 | 22 | 6 | 28 |
| 阴性 | 8 | 112 | 120 |
| 合计 | 30 | 118 | 148 |

2.4 肺泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染

肺泡灌洗液 NGS 诊断结果显示,阳性 34 例,阴性 114 例;病原学培养,感染 30 例,非感染 118 例, Kappa 值为 0.841,经一致性检验,两者具有一致性($\chi^2=54.716$, $P=0.001$)。见表 3。

表 3 泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染的结果 例

| 肺泡灌洗液 NGS | 病原学培养 | | 合计 |
|-----------|-------|-----|-----|
| | 感染 | 非感染 | |
| 阳性 | 28 | 6 | 34 |
| 阴性 | 2 | 112 | 114 |
| 合计 | 30 | 118 | 148 |

2.5 血清 GM 联合肺泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染

血清 GM 联合肺泡灌洗液 NGS 诊断结果显示,阳性 30 例,阴性 118 例;病原学培养,感染 30 例,非感染 118 例, Kappa 值为 0.916,经一致性检验,两者具有一致性($\chi^2=66.293$, $P=0.001$)。见表 4。

表 4 血清 GM 联合肺泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染的结果 例

| 联合诊断 | 病原学培养 | | 合计 |
|------|-------|-----|-----|
| | 感染 | 非感染 | |
| 阳性 | 28 | 2 | 30 |
| 阴性 | 2 | 116 | 118 |
| 合计 | 30 | 118 | 148 |

2.6 血清 GM 联合肺泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染的价值

ROC 曲线结果分析显示,血清 GM、肺泡灌洗液 NGS 单独及联合诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性分别为 73.3% (95% CI: 0.538, 0.870)、93.3% (95% CI: 0.765, 0.988)、93.3% (95% CI: 0.765, 0.988),特异性分别为 94.9% (95% CI: 0.888, 0.979)、94.9% (95% CI: 0.889, 0.979)、98.3% (95% CI: 0.934, 0.997),曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.841、0.941 和 0.958。见表 5。

表 5 血清 GM 联合肺泡灌洗液 NGS 诊断重症肺炎合并真菌感染的效能分析

| 指标 | 敏感性/ % | 95% CI | | 特异性/ % | 95% CI | | AUC | 95% CI | |
|-----------|-----------|--------|-------|-----------|--------|-------|-------|--------|-------|
| | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| 血清 GM | 73.3 | 0.538 | 0.870 | 94.9 | 0.888 | 0.979 | 0.841 | 0.744 | 0.939 |
| 肺泡灌洗液 NGS | 93.3 | 0.765 | 0.988 | 94.9 | 0.889 | 0.979 | 0.941 | 0.885 | 0.998 |
| 联合 | 93.3 | 0.765 | 0.988 | 98.3 | 0.934 | 0.997 | 0.958 | 0.904 | 0.999 |

3 讨论

近年来,抗菌药物在临床滥用现象增多,以及糖皮质激素应用增加,导致住院患者真菌感染率明显升高,尤其是重症肺炎患者,真菌感染可导致临床症状加重,甚至危及生命^[10-11]。抗生素的延迟使用是引起病原菌感染患者死亡的危险因素^[12]。因此临床上针对重症肺炎疑似合并真菌感染的患者,在寻找病原学证据的同时,经验性抗感染治疗仍为现阶段治疗中的应急方案,但易增加药物耐药性,不

利于抗生素的合理应用。目前,侵袭性肺曲霉是肺部真菌感染中检出率偏高的一类病原菌,可导致肺泡壁的破裂及组织坏死,并形成炎症灶及坏死区域,严重损伤患者肺功能^[13-14]。此外,近些年研究报道,肺念珠菌、肺隐球菌等病原菌在肺部真菌感染中检出率不断升高,同样是威胁肺部真菌感染患者预后的高危病原菌^[15-16]。目前,病原菌培养作为临床诊断真菌感染的金标准,诊断效能良好,然而因病原菌培养耗时较长,患者无法及时实施早期干预治疗,导致病情进展,增加后期治疗难度,不利于患

者预后^[17-18]。目前,G试验和GM试验是诊断肺炎患者合并真菌感染的常用方法,其中G试验在识别免疫球蛋白G抗体中具有较高的特异性,但感染初期可能无法检测到特异性的免疫球蛋白G抗体,往往需要进行免疫球蛋白M试验或核酸检测等补充测试,同时G试验无法区分活动感染和既往感染,只能检测是否存在特定病原体的免疫球蛋白G抗体,临床实践中局限性明显。GM试验是筛查侵袭性曲霉菌感染的方法,在侵袭性曲霉菌感染中的辅助诊断价值良好,但血清GM试验存在一定的局限性。有研究发现,血清GM试验可能受时间窗口效应的影响,在病原菌感染早期,部分患者的抗原水平上升幅度并不显著,局限性明显^[19-20]。因此,寻求更具特异性、敏感性及高效、快捷的辅助诊断方法,提高重症肺炎合并真菌感染的诊断价值,成为近几年临床医学不断探索的关键。

近年来,NGS技术不断发展,已逐步从实验室研究应用于临床,早期实践阶段在肿瘤基因检测、遗传性疾病筛查等领域发挥作用,近年来已拓展至感染性疾病病原学诊断及监测,并展现了巨大的临床实用价值及应用前景。NGS是通过对宏基因组的样本开展大规模测序,以获得基因组核酸序列,进而借助生物信息工具进行定量分析,获得详细的病原基因信息,与基因库基因型对比,从而获得该病原微生物的分型、耐药性及毒力等信息^[21]。YANG等^[22]研究表明,宏基因组学用于重症肺炎合并真菌感染的诊断中,与阳性微生物培养物及从培养物阴性样本中测序获得的临床可操作信息一致,有潜力成为指导重症肺炎抗菌决策的重要医疗技术。此外,肺泡灌洗液NGS技术具有高效、病原体覆盖广等优点,弥补了传统微生物检测的耗时问题,可尽早地由经验治疗转为目标治疗,减轻患者痛苦,缩短治疗时间,降低细菌耐药率,节约医疗资源,为临床疾病诊治提供新的可靠依据。本研究结果显示,30例重症肺炎中合并真菌感染中肺孢子菌、白色念珠菌及曲霉菌的检出率最高,表明重症肺炎中合并真菌感染患者的真菌感染种类仍以肺孢子菌、白色念珠菌及曲霉菌为主,与张安兵等^[23]报道结果一致。本研究结果显示,血清GM诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性、特异性、AUC及Kappa值分别为73.3%、94.9%、0.841及0.700,提示血清GM诊断重

症肺炎合并真菌感染的效能良好。与毛伍兵等^[24]研究结果相近。但仍有8例合并真菌感染的患者未检出,血清GM试验鉴别真菌感染的效能取决于真菌细胞壁中的抗体成分GM,当重症肺炎患者合并真菌感染时,活体或死亡的真菌细胞可分解释放GM至体液中,从而显示抗体阳性,但其含量及释放同样取决于菌种的种类,分析是导致血清GM试验误诊、漏诊的原因。此外,SADAQAT等^[25]报道,部分细菌基因对半乳甘露聚糖及羧基同样表现出生物活性,可能会通过释放与血清GM结构或抗原性相似的活性物质或代谢产物,导致免疫系统对其产生交叉反应,导致血清GM试验显示为假阳性,增加误诊、漏诊率。本研究结果显示,肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的敏感性、特异性、AUC及Kappa值分别为93.3%、94.9%、0.941及0.841,提示肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的效能良好。但其中2例NGS诊断阴性患者经病原学培养后检出霉菌菌丝,提示肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染同样存在误诊、漏诊风险。肺泡灌洗液NGS诊断通过DNA纯化后与数据库对比分析得出真菌感染种类,而对于低丰度感染的真菌,DNA或RNA可能被掩盖,在早期感染、局部感染或低病原体负荷的情况下导致NGS无法准确检测到真菌感染。

本研究样本量有限,而重症肺炎合并真菌感染的种类丰富。何德华等^[26]研究认为,NGS对于罕见菌、不典型菌的检出率低。因此,后续研究仍需完善多中心、大样本研究,明确血清GM、NGS诊断重症肺炎合并真菌感染的缺陷,不断完善临床诊断方案,改善患者预后。

综上所述,血清GM联合肺泡灌洗液NGS诊断重症肺炎合并真菌感染,在肺孢子菌、白色念珠菌及曲霉菌等常见菌种中的诊断效能良好。

参 考 文 献 :

- [1] METLAY J P, WATERER G W, LONG A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67.
- [2] GASTON D C, MILLER H B, FISSEL J A, 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.
- [3] XU A C, ZHU H, GAO B Q, et al. Diagnosis of severe community-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* through next-generation sequencing: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 45.
- [4] JENKS J D, NAM H H, HOENIGL M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: review of definitions and diagnostic approaches[J]. *Mycoses*, 2021, 64(9): 1002-1014.
- [5] VERWEIJ P E, RIJNDERS B J A, BRÜGGEMANN R J M, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1524-1535.
- [6] LOUGHLIN L, HELLYER T P, WHITE P L, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with suspected ventilator-associated pneumonia in UK ICUs[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(8): 1125-1132.
- [7] LAMBERTO Y, DOMÍNGUEZ C, ARECHAVALA A, et al. Invasive aspergillosis: definitions, diagnosis, and treatment[J]. *Medicina (B Aires)*, 2023, 83(1): 82-95.
- [8] 辛娜, 吴跃刚. 血清及支气管肺泡灌洗液 GM 试验在侵袭性肺曲霉病早期诊断中的价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2): 323-325.
- [9] 孟现林, 张蕾, 范晓钦, 等. 宏基因组二代测序技术检测支气管肺泡灌洗液中病原体对器官移植患者肺部感染的诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12): 1440-1446.
- [10] 罗松平, 刘单霞, 韦兆吉, 等. 重症肺炎行有创机械通气患者 ICU 死亡的多因素分析及风险模型建立[J]. *中国急救医学*, 2023, 43(4): 268-272.
- [11] 丁志鹏, 李军荣, 路玉宇, 等. 2016-2019 年某院重症脑卒中呼吸机相关性肺炎真菌感染危险因素及对预后的影响[J]. *中国消毒学杂志*, 2020, 37(9): 686-689.
- [12] HO V P, KAAFARANI H, RATTAN R, et al. Sepsis 2019: what surgeons need to know[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2020, 21(3): 195-204.
- [13] 张小红, 周宸, 罗远明, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者合并侵袭性肺曲霉病的临床特征及相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(22): 1692-1699.
- [14] 胡小燕, 李森华, 胡志明, 等. 血清半乳甘露聚糖和曲霉 IgG 对肺曲霉病感染的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(14): 2090-2093.
- [15] KIM E Y, YONG S H, SUNG M D, et al. *Aspergillus* galactomannan titer as a diagnostic marker of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients: a single-center retrospective cohort study[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(5): 527.
- [16] 张江伟, 燕航, 薛武军, 等. 基于宏基因组二代测序技术检测肾移植术后肺部感染的病原学研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(5): 260-264.
- [17] 石宝玉, 李杓恒, 阮婷, 等. 非实时超声支气管镜联合病原宏基因组二代测序在局灶性肺部感染性疾病诊断中的应用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(10): 725-730.
- [18] CHEN F Y, QASIR D, MORRIS A C. Invasive pulmonary aspergillosis in hospital and ventilator-associated pneumonias[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2022, 43(2): 234-242.
- [19] 李正莉, 朱春梅, 黄贵民, 等. 血清及支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖试验联合检测对非中性粒细胞减少儿童侵袭性肺曲霉病的临床诊断价值[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42(5): 409-414.
- [20] 林鹏程, 曾家豪, 苏珊珊, 等. 半乳甘露聚糖试验诊断重症与危重症流感合并侵袭性肺曲霉病的效能分析[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(15): 1050-1056.
- [21] 陆思芬, 周永召, 王刚, 等. 基于宏基因组二代测序技术的 840 例疑似肺部感染患者下呼吸道微生物特征分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(6): 403-411.
- [22] YANG L B, HAIDAR G, ZIA H, et al. Metagenomic identification of severe pneumonia pathogens in mechanically-ventilated patients: a feasibility and clinical validity study[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 265.
- [23] 张安兵, 袁小玲, 夏秀琼, 等. 宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原体检测及治疗方案制定中的应用[J]. *山东医药*, 2022, 62(3): 16-19.
- [24] 毛伍兵, 肖格林, 欧常学, 等. 高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病早期诊断价值[J]. *放射学实践*, 2021, 36(10): 1228-1231.
- [25] SADAQAT B, SHA C, RUPANI P F, et al. Man/Cel5B, a bifunctional enzyme having the highest mannanase activity in the hyperthermic environment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 637649.
- [26] 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.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王美玉, 王文博, 李翠娟. 二代基因测序技术联合半乳甘露聚糖检测对重症肺炎合并真菌感染的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(6): 25-30.

Cite this article as: WANG M Y, WANG W B, LI C J. Diagnostic value of next-generation sequencing combined with serum galactomannan antigen test for severe pneumonia complicating fungal infection[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(6): 25-30.