

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.07.010
文章编号: 1005-8982 (2026) 07-0066-05

综述

宏基因组二代测序技术在中枢神经系统感染 诊断中的应用*

余德基, 徐广贤

(广东医科大学, 广东 东莞 523808)

摘要: 中枢神经系统感染是一类严重神经系统疾病, 及时诊断、治疗十分必要。宏基因组二代测序技术通过高通量测序和生信分析, 无偏倚地检测脑脊液中的多种病原体, 大大提高了病原体的检出率, 特别适合于用传统方法难以检测的病原体。国内外研究均表明宏基因组二代测序在提高诊断效率和精准治疗方面具有良好的效果, 但也面临着技术局限性、结果解读、成本高及标准化等挑战。该文概述了宏基因组二代测序在中枢神经系统感染诊断中的应用、优势、挑战及展望。随着测序成本的降低及生物信息学工具的完善, 宏基因组二代测序未来有可能成为临床常规检测的重要补充。

关键词: 中枢神经系统感染; 宏基因组二代测序; 脑脊液; 病原体
中图分类号: R741.04; R446.5 **文献标识码:** A

Application of metagenomic next-generation sequencing technology in diagnosing central nervous system infections*

Yu De-ji, Xu Guang-xian

(Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

Abstract: Central nervous system infections represent a category of severe neurological diseases, for which timely diagnosis and treatment are essential. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) technology enables unbiased detection of multiple pathogens in cerebrospinal fluid through high-throughput sequencing and bioinformatics analysis, significantly improving the pathogen detection rate. It is particularly suitable for pathogens that are difficult to detect using conventional methods. Studies both domestically and internationally have demonstrated the effectiveness of mNGS in improving diagnostic efficiency and precision treatment. However, it also faces challenges such as technical limitations, result interpretation, high cost, and lack of standardization. This article outlines the application, advantages, challenges, and future prospects of mNGS in diagnosing central nervous system infections. With decreasing sequencing costs and improvements in bioinformatics tools, mNGS has the potential to become an important supplement to routine clinical testing in the future.

Keywords: central nervous system infection; metagenomic next-generation sequencing; cerebrospinal fluid; pathogens

中枢神经系统感染是严重的神经系统疾病, 通常由病毒、细菌、真菌或寄生虫引起, 其致残率和致死率都很高, 及时诊断和治疗对改善患者预后具有

重要意义^[1-2]。近年来, 以聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 为代表的分子诊断技术, 实现了临床多种病原体的快速检测, 极大提升了中枢神经

收稿日期: 2025-11-13

* 基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2023A1515140148, 2022A1515140038)

[通信作者] 徐广贤, E-mail: xuguangxian@gdmu.edu.cn

系统感染的早期诊断效率。鉴于单纯依据临床特征和血液检测的诊断准确性有限,脑脊液分析仍是诊断中枢神经系统感染(如细菌性脑膜炎)的核心手段。要达成精准诊断,最终仍需依赖脑脊液检测^[3]。

近年来,宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术在中枢神经系统感染的诊断与研究中展现出巨大潜力。该技术能够无偏倚地检测脑脊液中的病原体脱氧核糖核酸(DNA)及核糖核酸(RNA),从而显著提高病原体的检出率,尤其适用于传统培养方法难以检出的病毒、真菌及某些罕见病原体^[4-6]。

1 中枢神经系统感染的病因学特点及诊断挑战

由于解剖结构的特殊性,中枢神经系统感染往往进展迅速,若未能对其进行及时有效的干预,可迅速引发不可逆的神经功能缺损,甚至死亡。病原体种类繁多,是此类感染诊断面临的首要挑战,且不同地区与人群中的致病病原谱也存在显著差异。此外,在实体器官移植受者等免疫抑制人群中,不仅病毒性脑膜脑炎的发生率最高,真菌性中枢神经系统感染的死亡率也更高^[7]。由于诊断困难且治疗往往滞后,医院获得性中枢神经系统感染的病死率可高达60%^[8]。

临床非特异性是另一大挑战。患者常出现发热、头痛、意识障碍、抽搐及颈项强直等症状,但这些表现缺乏特异性,易与其他神经系统疾病混淆,在免疫功能低下或人类免疫缺陷病毒感染者中尤其如此^[1]。此外,不同病原体感染引起的症状高度重叠,临床表现难以区分^[9]。例如,立克次体感染虽属罕见,但其症状与病毒性脑炎或细菌性脑膜炎相似,极易被漏诊。

传统检测手段存在显著局限性。目前临床常用的脑脊液检查方法包括细胞计数、生化分析、细菌培养、墨汁染色及PCR等。然而,以革兰染色、培养、血清学和常规PCR为代表的传统方法,虽能识别常见病原体,但对罕见或新型病原体的检测敏感性与特异性常显不足。具体而言,培养法耗时过长,常延误关键诊疗时机;而PCR技术虽敏感性高,却仅限于已知靶标,无法筛查未知病原。诊断的延

迟会直接导致病情加重,甚至危及患者生命^[10]。

因此,亟需发展更加灵敏、快速、广谱的病原体检测方法。这在以下临床情景中尤为重要:①患者病情危重,需迅速明确病因;②常规检测结果为阴性,但临床仍高度怀疑感染;③疑似为罕见病原体或混合感染;④因抗生素使用导致传统培养失败。

2 mNGS技术概述

2.1 mNGS技术原理与流程

mNGS是一种非靶向的病原体检测技术。其直接对临床样本中的全部微生物核酸(包括DNA和RNA)进行高通量测序,随后将测序数据与已知微生物基因组数据库进行比对,从而识别可能的病原体。这种无偏倚的检测方法能够全面覆盖细菌、病毒、真菌及寄生虫等多种类型,对罕见或新型病原体同样具有识别能力。

mNGS的常规检测流程主要包括以下步骤:首先,从临床样本中提取总核酸,经建库后利用高通量测序平台完成测序;随后,借助生物信息学工具去除宿主来源的序列,保留微生物序列并与参考数据库进行比对分析;最后,通过特定算法评估检出的微生物序列数、基因组覆盖度及相对丰度等信息,生成最终的分析报告^[11]。

mNGS技术的核心优势在于其无需培养、检测无偏倚、可同时覆盖多类病原体的能力。这些特点使其在诊断复杂感染、罕见病原体感染以及传统方法难以检出的感染时具有显著优势。

2.2 mNGS的发展应用历程

mNGS的发展历程与高通量测序技术的演进及其在微生物组研究中的广泛应用密不可分。

2.2.1 技术起源与早期探索(2000年前后) 高通量测序技术(如454、Illumina等平台)的出现,实现了大规模并行测序,为mNGS奠定了技术基础。此阶段mNGS主要应用于环境微生物组研究,例如土壤、海洋及人体肠道微生物组的分析^[12]。

2.2.2 从科研到临床的过渡(2010年至2014年左右)

此阶段mNGS开始从微生物组研究转向感染性疾病诊断的初步应用。其在传统方法难以诊断的复杂、罕见或重症感染病例中展现出重要潜力。随着高通量测序成本持续下降及生物信息学分析流程的优化,mNGS技术的敏感性与特异性逐步提升,为

其后续进入常规临床检测奠定了基础^[13]。

2.2.3 临床验证与扩展应用(2014年左右至2017年左右) 在该时期,mNGS技术在呼吸道感染、血流感染、泌尿系统感染等多种临床场景中得到验证,显示出其在病原体高敏感性检测和混合感染识别方面的优势,尤其在对罕见、新发或难培养的病原体(如病毒、真菌和分枝杆菌)的检测中表现突出。

2.2.4 技术成熟与临床整合(2015年左右至今) 随着mNGS在临床中的广泛应用,建立标准化检测流程、制定报告规范、并进一步提升其可靠性与临床实用性成为该阶段的关键任务。尽管检测成本仍较高,但mNGS在实现快速病原诊断、指导精准治疗及协助感染控制方面的潜在价值已获广泛认可,推动其在临床实践中逐步实现系统化整合与常规化应用。

3 脑脊液mNGS在中枢神经系统感染诊断中的应用

3.1 国外研究概况

国外对mNGS在中枢神经系统感染诊断中的应用研究取得了长足进展。多项临床效能验证研究证实,mNGS在提升诊断效率方面具有不可替代的优势,从而为后续开展精准治疗提供了关键依据。

例如,BIRKELAND等^[14]指出mNGS能揭示致严重感染的病原体多样性,增加诊断能力,进而促进靶向治疗。MILLER等^[14]将mNGS应用于脑膜炎、脑炎等常见中枢神经系统感染类型的诊断,通过大样本脑脊液检测证实其总体敏感性与特异性均保持在高水平。这均提示mNGS在中枢神经系统感染疾病中具有较好的诊断价值。更具临床参考价值的是,BENOIT等^[15]在一项长达7年的研究中证实,mNGS在脑脊液检测中表现出较高的敏感性、特异性与准确性,支持其作为住院患者的常规检测手段。该研究通过长期随访数据进一步验证了mNGS诊断效率的临床稳定性,为其纳入住院患者常规诊断路径提供了有力证据。

由此可见,国外研究普遍认为mNGS在中枢神经系统感染的诊断中发挥着重要作用,尤其对病情复杂、重症或混合感染的患者具有重要的临床价值。后续研究可聚焦于人工智能与mNGS的结合,开展多中心研究,优化技术流程,评价其长期成本

效益,从而真正地促进其在临床上的应用和推广。

3.2 国内研究概况

在临床价值深度验证方面,国内研究聚焦不同临床场景,充分证实了mNGS的诊断优势。针对普通疑似中枢神经系统感染患者,束航^[16]基于脑脊液样本的mNGS检测发现,该技术在病原体鉴定中的敏感性与特异性均显著优于传统培养方法。在特殊人群及重症患者中,mNGS同样展现出突出的临床价值:何香溪等^[17]在艾滋病合并疑似中枢神经系统感染患者中验证了mNGS的高敏感性,为临床诊疗决策提供了重要支持。另有研究指出,在传统检测阴性但临床高度怀疑感染的复杂病例中,mNGS可为重症及神经外科ICU患者提供传统方法无法实现的快速诊断依据,尤其在多重耐药菌感染的早期识别方面发挥关键作用,直接促进了抗感染治疗方案的优化^[18-20]。此外,LIN等^[21]强调,mNGS在混合感染的早期诊断中具有独特优势,有助于提升诊断准确性与患者预后。

在技术优化与跨领域应用探索方面,相关研究亦取得重要进展。王家卉^[22]在肺部混合性感染诊断中的方法学研究,为mNGS拓展至中枢神经系统等多部位感染诊断提供了重要参考。与此同时,mNGS的应用边界正逐步超越传统病原学检测范畴。例如,董柳等^[23]探讨了脑脊液循环肿瘤DNA(ctDNA)检测在中枢神经系统肿瘤诊断中的应用,拓展了脑脊液检测的分子诊断维度;依斯哈尔巴拉提等^[24]提出“mNGS+磁共振成像”多模态诊断策略,将mNGS与影像学评估相结合,提升了神经系统疾病鉴别诊断与病情评估的精准性。此外,王艺^[25]指出,人工智能在神经系统疾病诊断中具有较高辅助价值,为未来mNGS与人工智能技术的结合提供了可能的方向,有望进一步增强其在复杂疾病分析中的诊断效能。

尽管当前国内mNGS相关研究已取得显著进展,其规模化推广仍面临瓶颈。康红等^[26]强调,mNGS技术在临床推广的同时,还需进一步做好技术的标准化和质量的控制工作。戴媛媛等^[27]、SU等^[28]研究均指出,高昂的检测成本、缺乏统一的标准流程与结果解读规范,是限制其广泛应用的主要因素;此外,SU等^[28]还认为有限的可用性、假阴性结果也对mNGS在CNS感染诊断方面造成一定限制。

国内研究充分证实,mNGS在中枢神经系统感染诊断中具有敏感性高、检测谱广、结果回报快等核心优势,在重症、特殊人群及复杂感染场景中表现出不可替代的临床价值。未来研究方向可聚焦于:推动mNGS检测全流程的标准化体系建设,开展多模态技术融合与创新探索,并通过多中心长期随访研究进一步明确其在各级医疗机构的适用场景与应用价值。

4 mNGS在临床应用中的挑战

虽然mNGS在临床应用中有许多优势,但在实际推广过程中mNGS仍面临着一系列的技术、临床及管理问题。

4.1 技术局限性与检测准确性问题

mNGS虽然在检测结核分枝杆菌、肺炎支原体、肺孢子虫等病原体时具有较高的准确性,但其在低载量样本中的敏感性与特异性仍存在局限,可能导致假阴性或假阳性结果^[29]。此外,该技术对脑脊液等无菌体液中病原体的检出假阴性率相对较高,也在一定程度上限制了其在特定临床场景中的应用^[30]。

4.2 结果解读与临床相关性问题

mNGS在实际应用中常检出大量临床意义不明确的微生物序列。研究显示,尤其在血浆样本中,高达45%的检出生物体与当前感染无关,这可能导致误诊或不必要的治疗干预^[28]。因此,如何准确解读mNGS结果,并将其与患者临床表现、常规实验室检测及影像学特征进行整合分析,已成为当前临床实践中的关键挑战。

4.3 成本高与可及性问题

mNGS检测成本较高,在资源有限的地区难以广泛开展。此外,由于该技术操作复杂、对实验室条件要求严格,目前尚未在各级临床微生物实验室中普及,这一现象在发展中国家尤为突出^[31]。

4.4 标准化与质量控制问题

由于mNGS的标准化流程尚未完全建立,不同实验室在样本处理、测序平台、分析流程及报告格式等方面存在显著差异,这严重影响了检测结果的可比性与临床可靠性。此外,当前缺乏统一的验证标准,进一步降低了mNGS结果的临床可信度,限制了其在常规诊疗中的广泛应用^[32]。

4.5 临床适应证和应用时机不明确

尽管mNGS在复杂感染诊断中具有明显优势,但其最佳临床应用场景与适用人群仍有待进一步明确。例如,对免疫功能正常的患者而言,相较于传统检测方法,其附加临床价值可能并不显著。因此,如何在临床实践中合理把握mNGS的适应证,避免对“为检测而检测”的过度依赖,成为当前亟待规范的问题。这要求临床医生在充分理解技术特点的基础上,结合患者具体病情,审慎权衡检测的必要性与临床意义。

5 总结与展望

综上所述,尽管面临诸多挑战,mNGS在中枢神经系统感染诊断中的应用已初具雏形。随着测序成本持续下降及生物信息学工具日趋完善,该技术有望通过有效提升检测敏感性与特异性,逐步成为临床常规检测的重要手段之一。与此同时,mNGS在感染性疾病诊断中的广泛应用也推动了国际层面的规范化进程,相关标准化操作流程与质量控制体系正在逐步建立,为其未来在临床中的更深入、更广泛的应用奠定了坚实基础。

参 考 文 献 :

- [1] SANGATSUDA Y, TOGAO O, YOSHIMOTO K. Central nervous system diseases that are difficult to distinguish from infection[J]. *No Shinkei Geka*, 2022, 50(5): 987-996.
- [2] 张雪睿, 欧兴密, 张银玲, 等. 四维超声联合母体血清妊娠相关血浆蛋白A水平对孕中期胎儿中枢神经系统畸形的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(18): 72-76.
- [3] LI S, NGUYEN I P, URBANCZYK K. Common infectious diseases of the central nervous system-clinical features and imaging characteristics[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(12): 2227-2259.
- [4] BIRKELAND K W, MOSTERT L, CLAAS E C J, et al. The added value of metagenomic next-generation sequencing in central nervous system infections: a systematic review of case reports[J]. *Infection*, 2025, 53(3): 831-849.
- [5] YUAN L, ZHU X Y, LAI L M, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in pathogen detection for suspected central nervous system infections[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16961.
- [6] LU Y Y, ZHANG Y, LOU Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing of cell-free DNA for the identification of viruses causing central nervous system infections[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0226423.
- [7] van den BOGAART L, LANG B M, ROSSI S, et al. Central

- nervous system infections in solid organ transplant recipients: results from the Swiss transplant cohort study[J]. *J Infect*, 2022, 85(1): 1-7.
- [8] IPPOLITO M, GIARRATANO A, CORTEGIANI A. Healthcare-associated central nervous system infections[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35(5): 549-554.
- [9] MORADO-ARAMBURO O, HASBUN R. Solid organ transplant-related central nervous system infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2024, 37(3): 192-200.
- [10] FU Y, GU J H, CHEN L J, et al. A prospective study of nanopore-targeted sequencing in the diagnosis of central nervous system infections[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(3): e0331723.
- [11] WANG Y, CHEN T, ZHANG S W, et al. Clinical evaluation of metagenomic next-generation sequencing in unbiased pathogen diagnosis of urinary tract infection[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 762.
- [12] LIU Y, MA Y J. Clinical applications of metagenomics next-generation sequencing in infectious diseases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(6): 471-484.
- [13] 熊玉锋, 蔡贞, 李少川, 等. 生物信息学分析在病原微生物宏基因组高通量测序应用中的现状与挑战[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(15): 1098-1102.
- [14] MILLER S, NACCACHE S N, SAMAYOA E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[J]. *Genome Res*, 2019, 29(5): 831-842.
- [15] BENOIT P, BRAZER N, de LORENZI-TOGNON M, et al. Seven-year performance of a clinical metagenomic next-generation sequencing test for diagnosis of central nervous system infections[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3522-3533.
- [16] 束航. 脑脊液宏基因组二代测序技术在中枢神经系统感染性疾病中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [17] 何香溪, 谢小馨, 符燕华, 等. 脑脊液宏基因组二代测序在艾滋病疑似中枢神经系统感染患者中的诊断效能研究[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(6): 391-396.
- [18] TIAN Y, DUAN Y Q, GAO R, et al. Diagnostic performance of central nervous system infections in patients with neurosurgical intensive care using metagenomic next-generation sequencing: a prospective observational study[J]. *Shock*, 2024, 61(3): 375-381.
- [19] 杜倩, 邓素君, 邹姗, 等. 宏基因组二代测序技术在重症中枢神经系统感染中的应用[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(6): 479-484.
- [20] 王帝, 韩冰莎, 王瑞康, 等. 宏基因组测序在神经外科重症患者中枢神经系统感染中的应用研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(1): 47-53.
- [21] LIN L, FANG J Y, LI J H, et al. Metagenomic next-generation sequencing contributes to the early diagnosis of mixed infections in central nervous system[J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(3): 34.
- [22] 王家卉. 宏基因组二代测序在肺部混合性感染诊断中的应用[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [23] 董柳, 关明. 脑脊液 ctDNA 检测在中枢神经系统肿瘤的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(11): 1128-1133.
- [24] 依斯哈尔巴拉提, 李美慧, 华珊, 等. MRI 联合脑脊液检测在诊断中枢神经感染中有较高临床价值[J]. *分子影像学杂志*, 2021, 44(3): 457-461.
- [25] 王艺. 推动儿科神经系统疾病的人工智能技术应用与创新[J]. *中华儿科杂志*, 2025, 63(10): 1045-1047.
- [26] 康红, 王小利, 杨鑫, 等. 宏基因组二代测序技术在感染性疾病诊断中的应用[J]. *山西医药杂志*, 2024, 53(5): 369-375.
- [27] 戴媛媛, 马筱玲. 宏基因组二代测序技术在临床病原学诊断中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(1): 1-5.
- [28] SU L D, CHIU C Y, GASTON D, et al. Clinical metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of central nervous system infections: advances and challenges[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(5): 513-523.
- [29] ZHANG Z, TIAN L. Validation of mNGS results using extensive Lab and clinical data[J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 173.
- [30] LISHA W, JIAO Q, MENGYUAN C, et al. Clinical evaluation of negative mNGS reports in sterile body fluids and tissues[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(7): 201324.
- [31] HAN D S, YU F, ZHANG D, et al. The real-world clinical impact of plasma mNGS testing: an observational study[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e0398322.
- [32] 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.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 余德基, 徐广贤. 宏基因组二代测序技术在中枢神经系统感染诊断中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(7): 66-70.

Cite this article as: YU D J, XU G X. Application of metagenomic next-generation sequencing technology in diagnosing central nervous system infections[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(7): 66-70.