卓越医见：肿瘤和免疫治疗 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003851

BALF宏基因组二代测序分析恶性肿瘤伴发肺部炎症的病原谱特征及临床意义

陈 旭[1]，简春利[2]，杨 峤[2]，郑林鹏[2]，蔡定钦[2]，李 娟[3]，孙建国[2]
（1.陆军军医大学第二附属医院医务处，重庆 400037；2.陆军军医大学第二附属医院肿瘤科，重庆 400037；
3.重庆市武隆区人民医院中医科，重庆 408500）

【摘 要】**目的：**基于肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing，mNGS）技术，分析恶性肿瘤患者伴发肺部炎症的病原谱特征及临床意义。**方法：**回顾性纳入2021年1月至2024年12月陆军军医大学第二附属医院肿瘤科收治的恶性肿瘤患者，所有患者均为治疗过程中出现呼吸道症状，肺部影像学诊断为肺部炎症，通过BALF mNGS及痰液检测病原微生物。通过描述性分析描述患者临床资料及病原微生物谱分布，比较不同癌症类型、转移状态患者病原体分布差异。比较痰液培养和BALF mNGS检测的差异性。**结果：**共纳入127例患者，其中70.9%为非小细胞肺癌、15.0%为小细胞肺癌、其他类型14.1%。存在远处转移的患者占48.0%。共检测BALF mNGS 145次，其中84次（57.9%）病原微生物呈阳性。混合感染共13次，占比15.5%。共检出121株病原微生物，真菌（41.3%）和革兰阴性菌（39.7%）为主要感染病原体种类。其中耶氏肺孢子菌（16.5%）、白色念珠菌（11.6%）、流感嗜血杆菌（11.6%）、肺炎克雷伯菌（10.7%）、铜绿假单胞菌（10.7%）及金黄色葡萄球菌（8.3%）构成最常见的感染病原体。不同癌症类型及远处转移状态患者病原体分布差异明显，但耶氏肺孢子菌均为最常见的机会性感染病原体。70例患者同时进行了痰液病原微生物培养，检测阳性率仅为16.0%，较BALF mNGS检测明显降低（χ^2=35.52，P<0.001）。痰液培养和BALF mNGS结果一致性比例为48.1%。**结论：**BALF mNGS可精准揭示恶性肿瘤患者肺部感染的复杂病原谱，尤其是耶氏肺孢子菌等高危机会性病原体。对于痰菌阴性的患者，BALF mNGS也可显著提高检出率，同时提高混合感染的检出率。

【关键词】恶性肿瘤；肺部感染；宏基因组二代测序；肺泡灌洗液；耶氏肺孢子菌
【中图分类号】R730.6；R446.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2025-03-01

Characteristics of pathogen spectrum and clinical significance of bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing in malignant tumor patients with pulmonary infections

Chen Xu[1], Jian Chunli[2], Yang Qiao[2], Zheng Linpeng[2], Cai Dingqin[2], Li Juan[3], Sun Jianguo[2]
(1. Department of Medical Affairs, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University;
2. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University;
3. Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Wulong People's Hospital)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the characteristics of pathogen spectrum and the clinical significance of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in malignant tumor patients with pulmonary infections. ***Methods***: A retrospective analysis was performed for the patients with malignant tumor who were admitted to department of oncology, the Second affiliated hospital of army medical university, from January 2021 to December 2024. All patients developed respiratory symptoms during treatment and were diagnosed with pulmonary inflammation based on lung imaging findings, and BALF mNGS and sputum culture were used for pathogen detection. A descriptive analysis was used to summarize the clinical data of patients and the distribution of pathogens, which was compared between patients with different cancer types and metastatic statuses. BALF mNGS and sputum cul-

作者介绍：陈 旭，Email：276423923@qq.com，研究方向：肺癌放射与免疫治疗。
通信作者：孙建国，Email：sunjg09@aliyun.com。
基金项目：重庆市自然科学基金资助项目（编号：CSTB2022NSCQ-MSX1356）；重庆市技术创新与应用发展专项资助项目（编号：CSTB2022TIAD-KPX0176）；重庆市科卫联合医学科研资助项目（编号：2023DBXM002）；重庆市医学领军人才资助项目（编号：YXLJ202405）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250429.1343.002（2025-04-30）

ture were compared in terms of diagnostic performance. ***Results***: A total of 127 patients were enrolled, among whom 70.9% had non-small cell lung cancer, 15.0% had small cell lung cancer, and 14.1% had other malignancies. The patients with distant metastasis accounted for 48.0%. A total of 145 BALF mNGS tests were performed, among which 84 tests (57.9%) yielded positive results for pathogens, and 13 tests detected polymicrobial infections, accounting for 15.5% (13/84). A total of 121 pathogenic strains were identified, with fungi (41.3%) and Gram-negative bacteria (39.7%) as the main pathogens, and common pathogens for infection included *Pneumocystis jirovecii* (16.5%), *Candida albicans* (11.6%), *Haemophilus influenzae* (11.6%), *Klebsiella pneumoniae* (10.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.7%), and *Staphylococcus aureus* (8.3%). There was a significant difference in the distribution of pathogens between the patients with different types of cancer and statuses of distant metastasis, but *Pneumocystis jirovecii* remained the most common pathogen for opportunistic infection across all subgroups. A total of 70 patients underwent both sputum culture and BALF mNGS, and the positive rate of sputum culture was only 16.0%, which was significantly lower than that of BALF mNGS (χ^2=35.52, P<0.001). The concordance rate between sputum culture and BALF mNGS was 48.1%. ***Conclusion***: BALF mNGS can accurately reveal the complex pathogen spectrum in malignant tumor patients with pulmonary infections, especially the high-risk opportunistic pathogens such as *Pneumocystis jirovecii*. For patients with negative results of sputum culture, BALF mNGS can significantly improve the detection rates of pathogens and polymicrobial infections.

【Key words】 malignant tumors; pulmonary infections; metagenomic next-generation sequencing; bronchoalveolar lavage fluid; *Pneumocystis jirovecii*

恶性肿瘤患者因疾病本身及其治疗（如化疗、免疫治疗）导致持续性免疫抑制，成为肺部感染的高危人群。研究显示，这类患者易发生机会性感染与复杂混合感染，病原谱广泛、诊治挑战明显[1-2]。研究表明，实体瘤及血液系统恶性肿瘤患者中，肺部感染发生率可达20%~40%，且与不良预后密切相关[3-4]。

随着时代进步，放射治疗、靶向治疗、免疫治疗在恶性肿瘤中的广泛应用，恶性肿瘤伴发肺部炎症出现更高的发病趋势。同时，靶向药物间质性肺炎、放射性肺炎、免疫性肺炎既可以合并病原菌感染，也可以是无菌性炎症，即使采用高分辨肺部CT和临床病史分析，也难以区别是否合并病原菌感染，更难以鉴定是何种病原菌感染。同时，传统的病原学检测方法（如痰培养、涂片、血清学试验等）存在灵敏度低、耗时长、覆盖范围有限等缺陷，尤其在检测耶氏肺孢子菌、曲霉菌等难以培养的真菌及混合感染时面临严峻挑战[5-6]。

支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）是下呼吸道感染的理想样本，但检验科传统的病原微生物检测和培养的灵敏度很低，临床应用度较低。近年来，宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing，mNGS）技术凭借其高通量、无偏倚检测的优势，为肺部感染的精准诊断提供了新途径[7-8]。mNGS可直接对临床样本中的微生物核酸进行测序，快速识别细菌、真菌、病毒及寄生虫等病原体，显著提高混合感染与罕见病原体的检出率[9-10]。多项研究证实，BALF mNGS检测在真菌、结核分枝杆菌及病毒诊断中的敏感度较传统方法提升30%~50%[3,11]。然而，目前针对恶性肿瘤患者这一特殊群体，mNGS揭示的病原谱特征及其与癌症类型、转移状态的关系尚缺乏系统性研究。

本研究通过回顾性分析恶性肿瘤伴发肺部感染患者的BALF mNGS数据，为恶性肿瘤患者肺部感染的早期诊断、个体化抗感染治疗及耐药防控提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2021年1月至2024年12月在陆军军医大学第二附属医院肿瘤科收治的经病理诊断的恶性肿瘤患者，均为在治疗过程中出现呼吸道症状，均经过肺部影像学（肺部CT或床旁胸片）诊断为肺部炎症，均接受BALF mNGS检测明确病原菌的恶性肿瘤患者。所有患者均知情同意，且签署知情同意书。该研究获得本院医学伦理委员会审核通过（伦理批号：2022-研第022-02）。

1.2 肺泡灌洗液采集与mNGS检测

病人行支气管镜检查采集BALF样本，全程执行标准化无菌操作流程。采集的BALF样本立即分装至无菌冻存管

中，并委托重庆华大医学检验所进行mNGS检测。

检测方法：采用mNGS技术对样本中的核酸进行检测，鉴定样本中存在的可疑致病微生物，覆盖基因组信息明确的10 989种细菌（含196种分枝杆菌及159种非典型病原体，如支原体、衣原体、立克次体等）、1 800种DNA病毒、1 179种真菌及282种寄生虫。mNGS检测过程主要包括核酸提取、文库构建、测序、信息分析等。最后通过与数据库中已有微生物的核酸序列进行序列比对与丰度计算，从而对微生物进行鉴定。

此外，部分患者同时接受常规的痰液培养检查，结果从本院病历系统查询获得。

1.3 统计学方法

致病菌诊断标准依据2023年《下呼吸道感染宏基因组二代测序报告临床解读路径专家共识》[12]，剔除定值菌后进行统计分析。所有统计学分析均采用R软件（版本4.4.0）完成。采用描述性分析描述患者临床资料，包括年龄、性别、吸烟史、癌症类型及远处转移状态。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料以频数和百分比表示。按病原微生物种类、癌症类型以及是否远处转移进行分组统计，描述病原微生物例数及构成比。以同时检出多个病原微生物（≥2）定义为混合感染，统计混合感染的病原微生物分布。采用卡方检验比较痰液培养与BALF mNGS检出阳性的比例差异，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 BALF mNGS检测患者一般资料

共纳入127例接受BALF mNGS检测的患者（表1）。患者平均年龄为（60.7±10.6）岁，男性占比74.8%（95/127），吸烟患者占58.3%（74/127）。癌症类型分布为非小细胞肺癌70.9%（90/127）、小细胞肺癌15.0%（19/127）、其他类型14.2%（18/127）。所有患者中，48.0%（61/127）患者存在远处转移。127例患者共检测BALF mNGS 145次，其中114例患者只检测了1次，10例患者检测了2次，1例患者检测了3次，2例患者检测了4次。而在145次检测中，84次病原微生物呈阳性，61次呈阴性，病原微生物检测阳性率为57.9%。

表1 患者一般资料（$\bar{x}\pm s$；n，%；n=127）

项目	接受检测患者
年龄（岁）	60.7±10.6
性别	
男	95（74.8）
女	32（25.2）
吸烟史	
否	53（41.7）
是	74（58.3）
癌症类型	
非小细胞肺癌	90（70.9）
小细胞肺癌	19（15.0）
其他	18（14.1）
是否远处转移	
否	66（52.0）
是	61（48.0）

2.2 BALF mNGS检出病原微生物分布情况

在84次检测病原微生物阳性中，共检出121株致病性病原微生物。革兰阴性菌占比39.7%（48/121），以流感嗜血杆菌（14株，11.6%）、肺炎克雷伯菌（13株，10.7%）、铜绿假单胞菌（13株，10.7%）为主。革兰阳性菌占比16.5%（20/121），以金黄色葡萄球菌（10株，8.3%）、屎肠球菌（6株，5%）、肺炎链球菌（4株，3.3%）为主。真菌占比41.3%（50/121），以耶氏肺孢子菌（20株，16.5%）、白色念珠菌（14株，11.6%）为主。其他还包括结核分枝杆菌（1株，0.8%）、脓肿分枝杆菌（1株，0.8%）、马萨分枝杆菌（1株，0.8%）等少见病原菌。详见表2。

表2 所有患者病原微生物检出情况分析

病原微生物		株数	构成比（%）
革兰阴性菌	流感嗜血杆菌	14	11.6
	肺炎克雷伯菌	13	10.7
	铜绿假单胞菌	13	10.7
	按蚊伊丽莎白菌	3	2.5
	嗜肺军团菌	2	1.7
	伊丽莎白菌	1	0.8
	大肠埃希菌	1	0.8
	鲍曼不动杆菌	1	0.8
革兰阳性菌	金黄色葡萄球菌	10	8.3
	屎肠球菌	6	5.0
	肺炎链球菌	4	3.3
真菌	耶氏肺孢子菌	20	16.5
	白色念珠菌	14	11.6
	光滑念珠菌	6	5.0
	烟曲霉	5	4.1
	近平滑念珠菌	5	4.1
其他	结核分枝杆菌	1	0.8
	脓肿分枝杆菌	1	0.8
	马萨分枝杆菌	1	0.8

2.3 不同癌症类型病原微生物分布情况

非小细胞肺癌患者中，主要检出耶氏肺孢子菌（12株，9.9%）、铜绿假单胞菌（12株，9.9%）、肺炎克雷伯菌（10株，8.3%）、流感嗜血杆菌（9株，7.4%）、白色念珠菌（9株，7.4%）及金黄色葡萄球菌（8株，6.6%），上述6种病原体合计占全部病原体的49.5%。小细胞肺癌患者中，以耶氏肺孢子菌（3株，2.5%）、流感嗜血杆菌（3株，2.5%）及白色念珠菌（3株，

2.5%）为主。其他恶性肿瘤患者中，耶氏肺孢子菌（5株，4.1%）仍为最主要病原。见表3。

表3 不同癌症类型病原微生物检出情况分析

癌症类型	病原微生物	株数	构成比（%）
非小细胞肺癌	耶氏肺孢子菌	12	9.9
	铜绿假单胞菌	12	9.9
	肺炎克雷伯菌	10	8.3
	流感嗜血杆菌	9	7.4
	白色念珠菌	9	7.4
	金黄色葡萄球菌	8	6.6
	光滑念珠菌	4	3.3
	烟曲霉	4	3.3
	屎肠球菌	3	2.5
	按蚊伊丽莎白菌	3	2.5
	近平滑念珠菌	3	2.5
	肺炎链球菌	2	1.7
	其他	6	4.8
小细胞肺癌	流感嗜血杆菌	3	2.5
	白色念珠菌	3	2.5
	耶氏肺孢子菌	3	2.5
	屎肠球菌	2	1.7
	近平滑念珠菌	2	1.7
	其他	3	2.4
其他恶性肿瘤	耶氏肺孢子菌	5	4.1
	肺炎克雷伯菌	3	2.5
	流感嗜血杆菌	2	1.7
	白色念珠菌	2	1.7
	金黄色葡萄球菌	2	1.7
	其他	6	4.8

2.4 肿瘤分期对病原微生物分布的影响

进一步分析不同远处转移状态患者的病原微生物分布。结果显示，在无远处转移患者中，主要检出病原体为耶氏肺孢子菌（15株，12.4%）和流感嗜血杆菌（10株，8.3%），合计占比20.7%。此外，白色念珠菌（8株，6.6%）、肺炎克雷伯菌（7株，5.8%）和铜绿假单胞菌（7株，5.8%）的检出率也相对较高。而在有远处转移患者中，最常见的病原体为金黄色葡萄球菌（8株，6.6%）、白色念珠菌（6株，5.0%）、肺炎克雷伯菌（6株，5.0%）及铜绿假单胞菌（6株，5.0%），四者共占21.6%。值得注意的是，有远处转移患者的病原谱中，机会性感染病原如耶氏肺孢子菌、白色念珠菌和烟曲霉的检出率相对无转移患者有所降低，而院内常见菌如金黄色葡萄球菌的占比明显升高，流感嗜血杆菌占比明显降低。见表4。

2.5 混合感染分析

在84次检测阳性中，检出混合感染共13次，占比15.5%。混合感染中主要病原微生物为耶氏肺孢子菌（频数为6次），其次为白色念珠菌和金黄色葡萄球菌。见表5。

表4 不同远转状态病原微生物检出情况分析

是否远处转移	病原微生物	株数	构成比（%）
无远处转移	耶氏肺孢子菌	15	12.4
	流感嗜血杆菌	10	8.3
	白色念珠菌	8	6.6
	肺炎克雷伯菌	7	5.8
	铜绿假单胞菌	7	5.8
	光滑念珠菌	3	2.5
	屎肠球菌	3	2.5
	烟曲霉	3	2.5
	近平滑念珠菌	2	1.7
	金黄色葡萄球菌	2	1.7
	其他	6	4.8
有远处转移	金黄色葡萄球菌	8	6.6
	白色念珠菌	6	5.0
	肺炎克雷伯菌	6	5.0
	铜绿假单胞菌	6	5.0
	耶氏肺孢子菌	5	4.1
	流感嗜血杆菌	4	3.3
	光滑念珠菌	3	2.5
	屎肠球菌	3	2.5
	按蚊伊丽莎白菌	3	2.5
	肺炎链球菌	3	2.5
	近平滑念珠菌	3	2.5
	烟曲霉	2	1.7
	其他	3	2.4

表5 混合感染中常见病原微生物（频数≥2次）

病原微生物	频数（次）
耶氏肺孢子菌	6
白色念珠菌	4
金黄色葡萄球菌	4
光滑念珠菌	2
屎肠球菌	2
流感嗜血杆菌	2
肺炎克雷伯菌	2

2.6 痰液培养与BALF mNGS检测结果比较

在127例患者中，有70例患者同时进行了痰液病原微生物培养，共计81次。其中只有13次检出病原微生物，检测阳性率为16.0%，相较通过BALF mNGS进行病原微生物检测的阳性率明显降低（χ^2=35.520，P<0.001）。

在13次痰液培养阳性中，BALF mNGS检测均呈阳性。其中有10次与BALF mNGS结果一致。而在68次痰液培养阴性中，BALF mNGS检测阴性29次，阳性39次。痰液培养和BALF mNGS结果一致性比例为48.1%。痰液培养假阴性比例为57.4%。

3 讨 论

本研究基于mNGS技术，对127例在恶性肿瘤治疗过程中，出现呼吸道症状且肺部影像学诊断为肺部炎症的患者的BALF病原学特征进行了mNGS检测及分析，揭示了恶性肿瘤患者肺部感染的复杂病原谱特征及其临床意义。研究发现，在145次BALF mNGS病原微生物检测中，84次检测呈阳性，阳性率为57.9%。共检出121株病原微生物，真菌（41.3%）及革兰阴性菌（39.7%）为主要病原体种类。其中耶氏肺孢子菌（16.5%）、白色念珠菌（11.6%）、流感嗜血杆菌（11.6%）、肺炎克雷伯菌（10.7%）、铜绿假单胞菌（10.7%）及金黄色葡萄球菌（8.3%）构成最常见的感染病原体。此外，还检测到结核分枝杆菌、马萨分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等少见病原体。这些病原体由于痰培养困难或血清学检测灵敏度不足，在常规方法中往往被漏诊。

相比之下，非恶性肿瘤患者的肺部感染病原谱呈现出明显不同的特点。Chen Y等[9]研究发现，单纯性肺部感染组和慢性气道炎症组的感染类型以单纯性细菌感染为主，分别占60%和48.28%。而免疫功能低下宿主组的主要感染类型为混合感染（42.22%），其中以病毒+真菌混合感染最为常见，细菌在混合感染中的检出率明显下降。考吾沙尔·巴合提江等[13]研究进一步指出，不同基础疾病背景下患者的病原谱差异显著。单纯肺部感染组患者主要病原菌为鲍曼不动杆菌（11.01%）和结核分枝杆菌（9.17%）。慢性气道炎症组则以铜绿假单胞菌（18.64%）和结核分枝杆菌（8.47%）为主。而慢性疾病组则呈现出机会性感染特征，常见病原包括鲍曼不动杆菌（11.96%）和耶氏肺孢子菌（7.61%）。与之相比，本研究中发现，恶性肿瘤患者中最常见的肺炎致病菌为机会性致病菌，如耶氏肺孢子菌（16.5%）和白色念珠菌（11.6%），高于上述非肿瘤人群。此外，奚斌等[14]在分析不同严重程度肺炎患者时发现，重症患者中细菌+真菌+病毒的三重混合感染比例达48.78%，高于非重症组（18.4%），提示免疫状态对病原谱具有重要影响。孙浩等[15]对免疫抑制患者的研究同样证实，在长期激素使用人群中，耶氏肺孢子菌的检出率高达46.7%，明显高于其他类型免疫抑制组（28.0%），并伴有更高的混合感染发生率。因此，普通患者肺部感染以典型细菌为主，而免疫抑制患者（包括恶性肿瘤患者）则更易发生机会性感染及复杂混合感染，提示该人群在病原识别与抗感染治疗策略上应区别对待。

BALF mNGS技术正在广泛应用于肺部感染的病原学诊断，尤其是在免疫功能低下或复杂肺部感染的病例中。在恶性肿瘤患者中，当BALF mNGS结果为阴性时，应高度怀疑为由靶向药物、放射性治疗或免疫治疗引起的非感染性肺炎。Deng Z等[16]研究了112例疑似肺部感染的血液系统肿瘤患者，其中29例BALF mNGS结果为阴性，最终被确诊为药物相关性间质性肺炎，比例高达40%。而在本研究中，约有42.1%的BALF mNGS检测病原体阴性。同时本研究还发现，部分患者痰液微生物检测和BALF mNGS检测同时呈阴性。对于这些阴性患者，应高度怀疑为非感染性肺炎。应充分整合临床表现、外周血象检测及影像学检查，以确定结果是否为真阴性。对于排除感染性肺炎的患者，可有效减少抗生素滥用，有助于优化肿瘤患者的肺部感染管理，提高诊疗效率。其次，因病原体核酸提取效率低下或检测病原体低于阳性阈值的位点可能导致假阴性[17]。如果临床上对于痰液及BALF mNGS检测均阴性的患者仍高度怀疑感染性肺炎，可以从不同部位（组织和体液）采集样本进行mNGS检测，有助于鉴别诊断[16]。此外，有研究发现，免疫治疗相关肺炎患者BALF检查中主要表现为CD8T细胞浸润，但无明显微生物检出[18]。因此，通过整合BALF mNGS分析、临床表现、外周血象检测及影像学特征，可显著提高肺炎类型的鉴别诊断。

BALF mNGS检测凭借无偏倚核酸测序，显著提高了病原体的检出率，尤其对传统方法难以培养的病原体识别具有明显优势。本研究中检测到结核分枝杆菌、马萨分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等少见病原体，为临床的后续诊治提供了充分的依据。既往研究报道，传统培养方法的阳性率往往低于30%[19]，而BALF mNGS较临床传统检测的微生物检出符合率更高[20]。与之前研究结果一致，在本研究中，痰液检测阳性率仅为16.0%，而BALF mNGS检测阳性率提高至57.9%。此外，BALF mNGS还显著提高了混合感染的检出率（约占15.5%）。混合感染中主要病

原微生物为耶氏肺孢子菌和白色念珠菌等机会性致病菌。这对于确诊混合感染并指导临床抗感染治疗具有重要意义。尤其是对于处于免疫抑制状态的肿瘤患者，易感染多种病原体，mNGS的广泛检测能够提供精确的病原信息。此外，mNGS的高通量特性还可同步检测耐药基因，提示BALF mNGS不仅能提高病原学诊断的准确性，同时可用于耐药机制的早期识别，从而实现针对性抗感染治疗。1篇个案报道，通过mNGS鉴定耐药基因 bla_{AFM-1} 和 bla_{KPC-2}，随后及时调整抗感染治疗方案，避免了经验性治疗失败，优化了抗菌药物的使用策略，提高了患者感染控制率，从而降低肺部感染导致的抗肿瘤治疗中断风险，最终改善患者预后[21]。

尽管mNGS具有诸多优势，但其在临床应用中仍存在局限性。首先，检测成本高昂是mNGS在广泛推广中的一大障碍。目前mNGS一次检测费用远高于传统培养和PCR，限制其在资源有限地区或常规病例中的应用[6]。其次，数据分析复杂性较高，mNGS产生的海量序列数据需依赖专业生物信息平台进行比对和解释，且对数据库质量及物种注释准确性高度依赖，增加了结果不确定性[8]。然后，mNGS检测难以区分感染与定植或污染。部分低丰度病原体可能来源于正常菌群或操作污染，需结合临床表现和炎症指标综合判断，以避免误诊和过度治疗。同时，mNGS在耐药基因检测方面仍未完全标准化，不同平台对耐药性预测准确性存在差异，尚不能完全替代药敏实验。此外，尽管mNGS整体检测周期较传统培养快，但在急性重症感染中尚难满足“床旁即诊”的临床需求。

本研究发现，耶氏肺孢子菌在不同类型的恶性肿瘤患者中均为最常见的机会性感染病原体。这一发现与近年来多项研究一致，表明在接受放化疗、靶向治疗或免疫治疗的实体肿瘤患者中，耶氏肺孢子菌肺炎发病风险升高，且往往并不依赖传统高剂量激素使用标准[22-24]。此外，耶氏肺孢子菌的高发不仅见于实体恶性肿瘤，在血液系统恶性肿瘤（如急性白血病、淋巴瘤）患者中，耶氏肺孢子菌的发生率可达10%~25%。而在未经及时治疗的情况下，病死率可高达60%~80%[4]。耶氏肺孢子菌属于条件致病性真菌，在免疫功能正常个体中可长期共生于肺泡腔内，而在宿主免疫防御能力下降时，病原菌可大量增殖，引发弥漫性间质性肺炎[24]。其感染机制涉及多个免疫逃逸策略，例如β-葡聚糖与宿主肺泡巨噬细胞结合诱导过度炎症反应，导致肺泡损伤。此外，研究表明糖皮质激素可抑制Th1细胞介导的免疫应答，同时降低巨噬细胞吞噬能力，削弱宿主对肺孢子菌的防御能力[25]。β-D-葡聚糖血清学检测是耶氏肺孢子菌感染的重要检测方法，但在与其他真菌感染（如念珠菌血症）中可能出现假阳性[26]。而BALF mNGS是诊断耶氏肺孢子菌肺炎的敏感工具，尤其适用于传统检测阴性但临床高度怀疑的病例。1项研究发现，BALF mNGS的耶氏肺孢子菌病原体检出率（94.6%）高于Gomori六胺银染色（32.1%）和血清β-D-葡聚糖检测（78.6%）[27]。此外，BALF mNGS相较于血清学检测还有助于发现耶氏肺孢子菌以外的感染，有利于适当和及时的治疗[28]。

除了耶氏肺孢子菌以外，流感嗜血杆菌和白色念珠菌在不同癌症类型患者中均较常见。可能的原因是恶性肿瘤患者系统性免疫功能抑制及黏膜屏障破坏。此外，放化疗等多种治疗方式可导致T细胞耗竭及中性粒细胞减少，增加机会性感染风险[4]。对于非小细胞肺癌患者，铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌感染也较常见，均为院内肺炎的常见病原体，可能与免疫抑制、长期住院及侵入性操作等相关[29-30]。对这些高危患者，应进行早期病原学筛查，并根据耐药菌谱选择合适的抗菌治疗策略，以提高感染控制率和降低病死率。

本研究发现，有无远处转移的患者其肺部感染病原谱也有一定的差异。无远处转移患者的主要病原体以耶氏肺孢子菌及流感嗜血杆菌为主，而远处转移患者中院内肺炎相关微生物感染率显著升高。远处转移患者因疾病进展更快，其住院时间更长，更易接受更多的侵入性治疗，如中心静脉导管置入、胸腔引流管等，这些均明显增加了院内肺炎相关微生物的定植和传播风险[6]。

mNGS在恶性肿瘤肺部感染管理中的临床应用价值，尤其是在复杂感染的精准诊断、动态监测及感染与非感染性肺炎的鉴别诊断方面等应用有待进一步探索。尽管传统的微生物培养及血清学检测仍然是临床常用方法，但其检测敏感性较低，尤其在接受广谱抗生素治疗后的患者中，培养阳性率

大幅下降[6]。相比之下，mNGS基于可显著提高真菌、病毒及非典型病原体的早期检出率，尤其是在痰培养及药敏试验阴性但临床高度怀疑感染的病例中，mNGS可提供关键的病原学线索[31]。研究发现，在侵袭性真菌感染患者中，BALF mNGS的灵敏度高达80%以上，而传统培养的检出率通常不足50%[32]。

除了提高病原体检出率外，mNGS的动态检测亦可用于监测病原体负荷变化，指导抗炎治疗策略优化。传统抗生素及抗真菌治疗方案多依赖经验性用药，而mNGS可通过定量分析病原体DNA拷贝数，提供病原体清除率及耐药基因变化的动态信息，从而帮助调整抗感染方案[6]。研究表明，在败血症及重症肺部感染患者中，多次mNGS检测可准确反映病原体数量的变化，与患者炎症因子（如CRP、PCT）水平的变化趋势高度一致[31]。本研究中，有13例患者进行了至少2次BALF mNGS检测，有助于动态评估病情和调整治疗。因此，mNGS不仅能用于早期诊断，还能在治疗过程中评估抗感染疗效，减少广谱抗生素的不必要使用，降低抗生素耐药风险。

本研究仍存在一定的局限性。首先，本研究为单中心、回顾性分析，样本量相对有限，尤其在小细胞肺癌及无远处转移等亚组中，部分病原体的检出频数较低，难以充分揭示分组间的统计学差异。因此，本研究主要采用描述性分析，可能会降低部分结论的统计学说服力。其次，由于研究对象局限于恶性肿瘤患者，且缺乏非恶性肿瘤或健康对照组，无法明确肺部感染病原谱的特异性。未来，需在多中心、大样本基础上，进一步完善对比组设置，并结合临床特征、炎症指标及病原体丰度等，综合判断病原体致病性，以提升结果的可靠性和临床指导价值。

综上所述，本研究基于BALF mNGS检测，系统分析了恶性肿瘤伴发肺部感染患者的病原谱特征，揭示了该群体的复杂微生物生态，且混合感染发生率较高。耶氏肺孢子菌、流感嗜血杆菌、白色念珠菌在不同癌症类型中均较为常见，而铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌主要见于NSCLC患者。未来研究应进一步探索BALF mNGS在恶性肿瘤伴发肺部感染患者的预后评估、抗感染策略优化及动态治疗监测方面的应用，推动感染精准医学的发展，并改善恶性肿瘤患者的感染管理和整体生存获益。

参 考 文 献

[1] Dhamija E, Meena P, Ramalingam V, et al. Chemotherapy-induced pulmonary complications in cancer: Significance of clinicoradiological correlation[J]. Indian J Radiol Imaging, 2020, 30(1): 20-26.

[2] 田冬华，周亚方. mNGS诊断血液肿瘤患者合并耶氏肺孢子菌肺炎4例[J]. 河南医学高等专科学校学报，2024，36(6)：707-710.
Tian DH, Zhou YF, Four cases of Pneumocystis jirovecii pneumonia diagnosed by mNGS in patients with hematological malignancies[J]. J Henan Med Coll, 2024, 36(6): 707-710.

[3] 刘先忠，杨晓宇，刑海洋，等. 肺癌放疗后继发肺部感染病原菌特点及呼吸指标、血清炎性因子水平变化分析[J]. 中国病原生物学杂志，2024，19(1)：65-69.
Liu XZ, Yang XY, Xing HY, et al. Analysis of the distribution characteristics of pathogenic bacteria and changes in respiratory indicators and serum inflammatory factor levels in secondary pulmonary infections in lung cancer patients after radiotherapy[J]. J Pathogen Biol, 2024, 19(1): 65-69.

[4] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines[J]. Ann Oncol, 2016, 27: 111-118.

[5] 李 蕤，苗桂玲，李珊珊，等. 肺泡灌洗液宏基因组二代测序对老年人肺曲霉菌病的诊断价值研究[J]. 实用老年医学，2024，38(9)：916-919.
Li R, Miao GL, Li SS, et al. Study on the diagnostic value of BALF mNGS for pulmonary aspergillosis in the elderly patients[J]. Practical Geriatrics, 2024, 38(9): 916-919.

[6] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 319-338.

[7] 倪月艳，施 毅，苏 欣. 宏基因组高通量测序在肺部感染诊疗中的应用研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2022，21(2)：21.
Ni YY, Shi Y, Su X. Advances in the application of metagenomic high-throughput sequencing in the diagnosis and treatment of pulmonary infections[J]. CJRCCM, 2022, 21(2): 21.

[8] Han D, Li Z, Li R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity[J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(5/6): 668-685.

[9] Chen Y, Feng W, Ye K, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary infectious pathogens from bronchoalveolar lavage samples[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 541092.

[10] Xie Y, Du J, Jin W, et al. Next generation sequencing for diagnosis of severe pneumonia: China, 2010-2018[J]. J Infect, 2019, 78(2): 158-169.

[11] Zhou H, Larkin PMK, Zhao DD, et al. Clinical impact of metage-

nomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and management of pneumonia A multicenter prospective observational study[J]. J Mol Diagn, 2021, 23(10): 1259-1268.

[12] 中华医学会呼吸病学分会. 下呼吸道感染宏基因组二代测序报告临床解读路径专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 14.

Chinese Thoracic Society. Consensus of clinical pathways of metagenomic next-generation sequencing test in diagnosis of lower respiratory tract infections in China[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2023, 46(4): 14.

[13] 考吾沙尔·巴合提江, 杜奭珺, 杨海燕, 等. BALF宏基因组二代测序在疑似肺部感染病原体诊断及分布中的应用[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(12): 1664-1669, 1675.

Kao Wushar Baha TJ, Du SJ, Yang HY, et al. Application of BALF metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and distribution of suspected pulmonary infection pathogens[J]. J Trop Med, 2024, 24(12): 1664-1669, 1675.

[14] 奚 斌, 孟 晓, 张 露, 等. 应用宏基因组二代测序技术分析肺部感染患者下呼吸道病原谱[J]. 热带医学杂志, 2025, 25(2): 245-249.

Xi B, Meng X, Zhang L, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing technology to analyze the spectrum of lower respiratory tract pathogens in patients with lung infection[J]. J Trop Med, 2025, 25(2): 245-249.

[15] 孙 浩, 孙博文, 薛楠楠, 等. 宏基因组二代测序在免疫抑制合并重症肺炎患者病原体分布中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(10): 1040-1045.

Sun H, Sun BW, Xue NN, et al. Metagenomic next-generation sequencing in the distribution of pathogens in severe pneumonia patients combined with immunosuppression[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2024, 38(10): 1040-1045.

[16] Deng Z, Tang Y, Tu Y, et al. BALF metagenomic next-generation sequencing analysis in hematological malignancy patients with suspected pulmonary infection: clinical significance of negative results[J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1195629.

[17] Miller S, Naccache SN, 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.

[18] Chen RX, Shi YJ, Fang N, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in patients with checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(11): 235.

[19] Dickson RP, Erb-Downward JR, Prescott HC, et al. Analysis of culture-dependent versus culture-independent techniques for identification of bacteria in clinically obtained bronchoalveolar lavage fluid[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(10): 3605-3613.

[20] 徐凯丽. 支气管肺泡灌洗液宏基因二代测序mNGS的微生物多样性在肺曲霉菌感染诊断中的价值[D]. 浙江中医药大学, 2024.

Xu KL. The value of microbial diversity in bronchoalveolar lavage fluid metagene next-generation sequencing mNGS in the diagnosis of pulmonary aspergillus infection[D]. Zhejiang Chinese Medical University, 2024.

[21] Shen Y, Cao J, Hu T, et al. Successful treatment of an AML patient infected with hypervirulent ST463 *Pseudomonas* aeruginosa harboring rare carbapenem-resistant genes blaAFM-1 and blaKPC-2 following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 1357-1365.

[22] Jackson I, Isern R, Jesina S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated for solid organ malignancy[J]. Ochsner J, 2024, 24(3): 225-228.

[23] Jeon CH, Kim SH, Kim S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with solid malignancies: a retrospective study in two hospitals[J]. Pathogens, 2022, 11(10): 1169.

[24] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4): 1-207; quiz CE1-4.

[25] Thomas CJ, Limper AH. Pneumocystis pneumonia[J]. N Engl J Med, 2004, 350(24): 2487-2498.

[26] Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(1): 39-49.

[27] Li H, Gao H, Meng H, et al. Detection of pulmonary infectious pathogens from lung biopsy tissues by metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 205.

[28] Chen Q, Chen X, Mo P, et al. Diagnostic values of BALF metagenomic next-generation sequencing, BALF real-time PCR and serum BDG for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1421660.

[29] Ince N, Yekenkurul D, Danış A, et al. An evaluation of six-year *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a university hospital[J]. Afr Health Sci, 2020, 20(3): 1118-1123.

[30] Zhao X, Li S, Sun X, et al. Risk factors for hospital-acquired infection in cancer patients in a central Chinese hospital[J]. Am J Infect Control, 2016, 44(9): 163-165.

[31] Fang X, Mei Q, Fan X, et al. Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing for the detection of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid in ventilator-associated pneumonia patients[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 599756.

[32] Wang Y, McGuire TM, Hollingworth SA, et al. Antifungal agents for invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adults: What do the guidelines recommend?[J]. Int J Infect Dis, 2019, 89: 137-145.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

陈 旭, 简春利, 杨 峤, 等. BALF宏基因组二代测序分析恶性肿瘤伴发肺部炎症的病原谱特征及临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(6): 742-749.