

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.022

## 宏基因组二代测序在结核性脑膜炎诊断中的应用进展\*

杨琨<sup>1,2</sup>, 魏潇芮<sup>1,2</sup>, 王滕香<sup>1,2</sup> 综述, 刘家云<sup>1,2△</sup> 审校

1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 空军军医大学西京医院检验科, 陕西西安 710032

**摘要:** 结核性脑膜炎(TBM)是一种由结核分枝杆菌引起的中枢神经系统感染,具有高致死率和致残率,早期诊断对改善预后至关重要。传统的诊断方法存在灵敏度低、耗时长等缺点,而宏基因组二代测序(mNGS)作为一种新型分子诊断技术,为TBM的早期诊断提供了新的可能。该文总结了mNGS在TBM诊断中的应用进展,重点从mNGS的检测优势和局限性2个方面叙述。与传统检测方法比较,mNGS在不同类型TBM患者中均有较高的灵敏度;mNGS与TBM传统检测方法联合使用,可进一步提升TBM患者的检出率;mNGS具有广谱无偏倚检测的优势;同时mNGS检出率受治疗影响较小。然而,mNGS在应用中仍面临假阴性、预测耐药性能力有限、数据分析依赖专业人员、缺乏标准化流程与质控体系、成本高、周期长等局限性。尽管mNGS在TBM诊断中展现出巨大潜力,但其尚未成为一线诊断工具,主要受限于技术局限性和应用成本等因素。未来需推动mNGS的标准化流程建设,完善耐药性预测能力,加强专业人员培训,降低检测成本,以促进mNGS技术在TBM诊断中的广泛应用,使其真正成为临床常规诊断手段。

**关键词:** 结核性脑膜炎; 宏基因组二代测序; 实验室诊断; 结核分枝杆菌; 中枢神经系统感染

中图法分类号:R529.3;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)07-1002-07

**Progress of metagenomic nextgeneration sequencing in the diagnosis of tuberculous meningitis\***YANG Kun<sup>1,2</sup>, WEI Xiaorui<sup>1,2</sup>, WANG Tengxiang<sup>1,2</sup>, LIU Jiayun<sup>1,2△</sup>

1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

**Abstract:** Tuberculous meningitis (TBM) is a central nervous system infection caused by Mycobacterium tuberculosis, with high mortality and disability rates. Early diagnosis is essential to improve prognosis. Traditional diagnostic methods have the disadvantages of low sensitivity and long time consumption. As a new molecular diagnostic technology, metagenomic nextgeneration sequencing (mNGS) provides new possibilities for the early diagnosis of TBM. This article summarizes the application progress of mNGS in the diagnosis of TBM, focusing on the advantages and limitations of mNGS. Compared with traditional detection methods, mNGS has high sensitivity in patients with different types of TBM. The combination of mNGS and traditional TBM detection methods can further improve the detection rate of TBM patients. mNGS has the advantage of broad-spectrum and unbiased detection. The detection rate of mNGS was less affected by treatment. However, mNGS still faces the limitations of false negatives, limited ability to predict drug resistance, dependence on professionals for data analysis, lack of standardized process and quality control system, high cost, and long cycle time. Although mNGS has shown great potential in the diagnosis of TBM, it has not yet become a first-line diagnostic tool, mainly due to technical limitations and application cost. In the future, it is necessary to promote the construction of standardized process of mNGS, improve the ability of drug resistance prediction, strengthen professional training, and reduce the detection cost to promote the wide application of mNGS technology in TBM diagnosis, so that it can become a routine clinical diagnostic method.

**Key words:** tuberculous meningitis; metagenomic next generation sequencing; laboratory diagnosis; mycobacterium tuberculosis; infection of the central nervous system

\* 基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2603705)。

△ 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn。

引用格式:杨琨,魏潇芮,王滕香,等.宏基因组二代测序在结核性脑膜炎诊断中的应用进展[J].检验医学与临床,2026,23(7):1002-1008.

2023 年全球有 1 080 万例新发结核病患者,中国新诊断结核病患者 71 万例,其中 2%~5% 患结核性脑膜炎(TBM)<sup>[1]</sup>。TBM 是一种由结核分枝杆菌侵入脑膜和脊髓膜引起的中枢神经系统感染<sup>[2]</sup>。TBM 的真实发病率尚不清楚,会根据当地结核病流行率而变化。TBM 具有高的致死率和致残率,TBM 患儿的病死率为 20%,合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的成年 TBM 患者的病死率为 50%<sup>[3]</sup>,合并 HIV 感染的耐药 TBM 患者的病死率可达 100%<sup>[4]</sup>。早期、及时、准确诊断和开始抗结核治疗是提高 TBM 患者生存率和预后的关键。TBM 的实验室诊断中脑脊液抗酸(AF)染色灵敏度低、培养所需时间长、分子诊断学方法差异性较大、脑脊液生化特征缺乏特异性,这些缺点给 TBM 的早期诊断带来了极大的困难。相对于传统检测方法,宏基因组二代测序(mNGS)具有无偏倚、快速、可同时检测多种病原体的特点,在早期诊断、鉴别诊断和复杂病例处理方面具有重要潜力<sup>[5-8]</sup>。mNGS 这种新型的分子生物学诊断方法可能对 TBM 的早期诊断及改善患者的预后有极大的推动作用。

## 1 mNGS 检测病原微生物具有广谱识别、快速检测等优势

mNGS 是一种无需分离培养病原体,直接从临床标本中提取全部核酸并进行高通量测序,再通过生物信息学分析实现病原体全面检测的技术。mNGS 的检测原理是通过对标本中所有 DNA 或 RNA 片段进行随机测序,获得大量序列数据,与参考数据库比较,从而实现了对已知病原体的识别,并且可通过序列特征提示未知或新型病原体<sup>[9-11]</sup>。mNGS 检测流程包括标本采集与核酸提取、文库构建与测序、数据质控与宿主序列去除、病原体比对鉴定及结果解读。mNGS 在病原微生物检测中具有多方面的优势:它无需预设检测靶标,具备广谱识别能力,可在一次检测中同时发现病毒、细菌、真菌及寄生虫等多种病原体;检测过程不依赖培养,能直接从多种临床标本中获取结果,尤其适用于难培养或不可培养的病原体;检测速度快,可在较短时间内完成测序与分析;同时可获得病原体的耐药基因和毒力基因信息,为精准治疗提供依据;此外,mNGS 还能发现新发或罕见病原体,在侵袭性和复杂感染的诊断中具有重要临床价值<sup>[11]</sup>。

## 2 mNGS 诊断 TBM 具有高灵敏度、广谱无偏倚检测、受治疗影响小等优势

### 2.1 mNGS 在不同研究中检测 TBM 患者灵敏度比较

mNGS 对“明确 TBM”患者的检测灵敏度普遍较高,但对“很可能”或“可能”TBM 患者的灵敏度明显下降。表明 mNGS 检测效果受患者临床分型影响较

大。TBM 通常是低菌量负荷疾病,而“明确”病例组相对于其他病例组倾向于病原负荷更高,mNGS 依赖于标本中可提取并测序到的病原核酸量,因此那些病原体负荷较高的患者则更容易被 mNGS 检测到,导致比较时“明确组”的检测灵敏度高于其他组。TBM 的不同临床病程(早期或晚期)、宿主免疫状态(如 HIV 感染)也会影响脑脊液中的病原负荷,从而影响 mNGS 的检出率。若很可能组或可能组多为早期或已部分接受治疗的患者,则检出率自然下降。晚期患者或 HIV 感染患者更易被纳入到明确 TBM 组中,其血脑屏障破坏严重或宿主免疫反应低下,导致脑脊液病原负荷高,因此 mNGS 检测阳性率更高。标本前处理与取样时机也会影响阳性率在不同组中的分布,大体积的脑脊液和用药前的取样对 mNGS 的阳性率提升有一定帮助,统一标本前处理与取样时机让不同组的数据偏差减小。

mNGS 在 TBM 诊断中具有明显优势,灵敏度普遍高于传统检测方法,如 MGIT 960 培养、改良 AF 染色、聚合酶链反应(PCR)和 Xpert MTB;在明确的 TBM 患者中,改良 AF 染色和 MGIT 960 培养的灵敏度明显偏低,而 PCR 和 Xpert MTB 虽优于传统方法,但仍不及 mNGS;mNGS 在明确的 TBM 患者中灵敏度可达 70.00% 以上,部分研究中甚至达到 100.00%。总体来看,mNGS 对不同诊断等级的 TBM 患者均有良好检测能力,是当前 TBM 诊断中最具潜力的分子检测手段。mNGS 可作为现有 TBM 诊断体系的重要补充,建议将 mNGS 作为 TBM 其他检查为阴性或临床评分高度怀疑患者的补充诊断。见表 1。

### 2.2 mNGS 联合传统的实验室检测方法可以覆盖更多的 TBM 患者

CHEN 等<sup>[15]</sup>研究表明,在明确、很可能和可能的 TBM 组中,改良 AF 染色联合 Xpert MTB,改良 AF 染色联合 mNGS, Xpert MTB 联合 mNGS,改良 AF 染色联合 Xpert MTB 和 mNGS 诊断的灵敏度分别为 67.52%、71.79%、70.09%、75.21%;在明确和很可能的 TBM 分组中这几种方法组合的灵敏度分别为 84.95%、90.32%、88.17%、94.62%;在明确的 TBM 分组中,这几种方法的灵敏度分别为 92.05%、95.45%、93.18%、100.00%。改良 AF 染色、Xpert MTB 和 mNGS 这 3 种方法的联合应用能明显提高 TBM 的诊断灵敏度。在明确的 TBM 分组中,改良 AF 染色联合 Xpert MTB 和 mNGS 组合的灵敏度高达 100.00%;在明确和很可能的 TBM 分组中为 94.62%;在明确、很可能和可能的 TBM 组中为 75.21%。相比之下,任意 2 种方法

的联合灵敏度较低。因此,将 mNGS 与 TBM 实验室 重要的临床应用价值。  
诊断联合使用,在高度疑似或明确 TBM 患者中,具有

表 1 mNGS 在不同研究中检测 TBM 患者灵敏度比较 (%)

文献	诊断分类	mNGS	Xpert MTB	PCR	MGIT 960	改良 AF 染色
WANG 等 <sup>[12]</sup>	明确 TBM	66.67	—	25.00	8.33	33.33
LIN 等 <sup>[13]</sup>	明确 TBM	78.57	6.67	28.13	0.00	0.00
XING 等 <sup>[14]</sup>	明确+很可能 TBM	27.27	16.13	—	0.00	0.00
CHEN 等 <sup>[15]</sup>	明确 TBM	84.90	73.90	—	25.00	76.10
	明确+很可能 TBM	79.50	69.90	—	23.70	72.00
	明确+很可能+可能 TBM	63.20	55.50	—	18.80	57.30
YAN 等 <sup>[16]</sup>	明确 TBM	100.00	47.37	28.95	26.32	0.00
	明确+很可能+可能 TBM	84.44	40.00	24.44	22.22	0.00
LIN 等 <sup>[17]</sup>	明确 TBM	70.00	66.70	70.00	40.00	10.00
	明确+很可能 TBM	39.30	36.80	33.30	13.30	3.70
	明确+很可能+可能 TBM	7.60	8.80	6.10	5.00	0.60

注: Xpert MTB 为结核分枝杆菌和利福平耐药基因检测; MGIT 960 为 BACTE MGIT 960 培养; — 为该项研究中数据不足。

**2.3 mNGS 具有广谱无偏倚检测的优势** QIN 等<sup>[18]</sup>报道 1 例疑似 TBM 患者,抗结核治疗无效,经 mNGS 确诊为阿米巴脑炎。MA 等<sup>[19]</sup>报道 1 例泌尿系结核患者误诊为间质性膀胱炎及复杂性尿路感染,膀胱穿刺活检后发生神经系统感染,经 mNGS 确诊为 TBM。mNGS 可以为临床诊断提供快速、准确的检测方法,对不明原因感染病例的诊断具有决定性作用。RAMACHANDRAN 等<sup>[20]</sup>在 1 例非 TBM 组的隐球菌性脑膜炎患者中, mNGS 检出结核共感染。WANG 等<sup>[21]</sup>报道 1 例由结核分枝杆菌与 EB 病毒共同感染致严重成人脑膜脑炎病例, mNGS 在脑脊液中检出二者, 确诊为 TBM 合并 EB 病毒感染性脑炎。LIU 等<sup>[22]</sup>报道 1 例 mNGS 确诊的 TBM 患者伴铜绿假单胞菌感染。RAMACHANDRAN 等<sup>[20]</sup>在明确 TBM 病例中, mNGS 发现 1 例弓形虫共感染;很可能 TBM 组中检测到 1 例新型隐球菌、1 例弓形虫、1 例弓形虫与水痘带状疱疹病毒共感染及 1 例弓形虫与新型隐球菌共感染;可能 TBM 患者中检测到 6 例弓形虫和 1 例巴西诺卡菌感染。LIN 等<sup>[17]</sup>研究表明, mNGS 在 151 例患者的脑脊液中发现 250 种病原菌, 其中前 5 位分别是 EB 病毒 32 例、结核分枝杆菌 20 例、单纯疱疹病毒 1 型 17 例、肺炎克雷伯菌 13 例、近平滑念珠菌 12 例;传统微生物检测方法仅在 280 份脑脊液标本中识别出 32 种病原菌。mNGS 不仅在 TBM 的早期诊断中表现出良好的敏感性,而且在识别 TBM 合并其他病原体(如病毒、真菌、原虫、细菌)感染方面也展现出无可比拟的优势<sup>[23-25]</sup>。以上多项研究报道了 mNGS 在脑脊液中识别多种混合感染病

例,这些感染可能在临床中被传统方法漏诊或误判为单一病原体。mNGS 对病因复杂、常规检测阴性、治疗失败的中枢神经系统感染病例或免疫抑制患者提供了广谱、快速且精准的病原学依据<sup>[26]</sup>,为临床制订个体化治疗策略提供了强有力的保障。

**2.4 mNGS 检测受治疗的影响较小** SUN 等<sup>[27]</sup>研究表明,在 129 例治疗前的肺外结核(EPTB)病例中, MGIT 960 检测到 25 例阳性,阳性率为 19.38%,在 51 例治疗后的 EPTB 病例中, MGIT 960 未检测到阳性病例,阳性率为 0.00%,治疗前后的 MGIT 960 检测结果存在明显差异,治疗后阳性率明显降低。SUN 等<sup>[27]</sup>在 129 例治疗前的 EPTB 病例中, Xpert MTB 检测到 54 例阳性,阳性率为 41.86%,在 51 例治疗后的 EPTB 病例中, Xpert MTB 检测到 12 例阳性,阳性率为 23.53%,治疗前后的 Xpert MTB 检测结果存在明显差异,治疗后阳性率下降。SUN 等<sup>[27]</sup>研究表明,在 51 例已治疗的 EPTB 患者中, mNGS 检出率为 52.94%,而在 129 例未治疗的 EPTB 患者中,检出率为 62.79%,二者之间无差异。YUAN 等<sup>[28]</sup>研究表明,在接受或未接受经验性治疗的中枢神经系统感染患者中,脑脊液采样前 mNGS 对潜在病原体的检出率分别为 70.73%、65.22%,无论是在经验性治疗组还是未经验性治疗组, mNGS 的检出率均明显高于培养方法(分别为 70.73%、36.59%,  $P=0.0016$ ; 65.22%、8.70%,  $P<0.001$ )。抗结核治疗明显降低了 MGIT 960 和 Xpert MTB 等传统检测手段的阳性率,但对 mNGS 的检出率影响相对较小<sup>[29]</sup>。以上多项研究显示,在抗感染治疗前后, mNGS 在 EPTB 及中枢神经

系统感染中的检出率维持在中、高水平,且明显高于传统培养方法。mNGS 无需活菌即可识别病原遗传物质。因此,在经验性治疗后依然具有良好的应用价值,尤其适合于治疗中或治疗后仍需明确病因的疑难病例。

### 3 mNGS 诊断 TBM 的局限性

**3.1 mNGS 的假阴性问题** YU 等<sup>[30]</sup>研究表明,mNGS 对 TBM 诊断的灵敏度为 27%~84%,该灵敏度区间提示低菌量病例容易漏检即假阴性。结核分枝杆菌是细胞内病原体,在脑脊液中的丰度极低,因此,建议 $\geq 1$ 条比对至结核分枝杆菌的 reads 即被视为阳性<sup>[12]</sup>。QIAN 等<sup>[31]</sup>研究表明,mNGS 检测的假阴性标本数为 118 份,占总阴性标本的 38.3%,其假阴性结果主要出现在血液和组织标本中。因此,对于血液标本和组织标本的 mNGS 测序结果应该谨慎对待。WANG 等<sup>[32]</sup>研究表明,mNGS 在 70 份阳性标本中有 12 份标本是假阴性,假阴性率为 17.14%。YUAN 等<sup>[33]</sup>研究表明,mNGS 检测阴性但培养阳性的标本数为 6 份,假阴性率为 4.2%。这些假阴性结果表明,尽管 mNGS 在病原体检测方面具有明显优势,但仍存在一定的局限性。由于 mNGS 在一般实验室难以开展,标本在运输时保存不当就可能产生病原体核酸的降解导致假阴性<sup>[34]</sup>。若未做有效去宿主核酸、测序深度不足或生物信息学过滤阈值过严,都会导致丢失真正的低丰度病原信号,导致假阴性<sup>[8,35]</sup>。不同研究采用的 DNA 提取与文库构建方法不同,导致对胞内或胞外病原体 DNA 的回收差异,进而造成灵敏度偏差,甚至出现假阴性<sup>[36]</sup>。取样体积小或治疗后再采样同样会使 mNGS 检出率下降,造成假阴性<sup>[13]</sup>。

**3.2 mNGS 预测耐药性能力有限** mNGS 虽然是“全面无偏”捕获所有微生物 DNA 或 RNA 片段,但是抗菌药物耐药性数据库的更新周期较长和缺乏标准化、耐药机制复杂、耐药基因与实际耐药表型并不完全一致、微生物表达未知的抗菌药物耐药性基因等因素<sup>[37-38]</sup>,导致目前还不能使用 mNGS 进行常规抗菌药物敏感性测试。

**3.3 mNGS 数据分析与解读依赖专业人员** mNGS 检测流程复杂,涉及湿实验、测序、生信分析、结果解读等多个环节,对实验条件与人员素质要求极高,需要具备专业生物信息学知识的人员进行数据分析,这限制了其在一般临床实验室中的广泛应用<sup>[39]</sup>。mNGS 结果解读存在主观性,对于罕见病原体或新出现的菌株,参考数据库基因组质量可能参差不齐,对于低丰度序列是否具有临床意义往往需要结合临床

来判断<sup>[40]</sup>。

**3.4 mNGS 缺乏标准化流程与质控体系** 目前尚无统一的解释 mNGS 结果的标准方法,不同实验室检测平台、流程和分析策略差异较大,影响结果的一致性<sup>[41-42]</sup>。此外,mNGS 缺乏通用的阳性、阴性、内参标准物质,难以跨实验室比对与验证<sup>[39]</sup>。尽管 mNGS 灵敏度较高,但 mNGS 尚未被纳入 TBM 诊断指南中的一线推荐。

SALTER 等<sup>[43]</sup>研究表明,在没有实际标本的情况下,DNA 提取试剂盒和实验室环境中的污染 DNA 也有可能被 mNGS 检测出来,导致假阳性。WANG 等<sup>[35]</sup>研究表明,同批次处理的强阳性标本,操作不当或重复使用试剂均可以造成交叉污染,导致其他标本出现低丰度但可比对的假阳性。WILSON 等<sup>[44]</sup>研究表明,腰椎穿刺时可能引入外周血或皮肤菌群,这些菌的核酸可在 mNGS 中检出,但与 TBM 无关,应视为假阳性。mNGS 检测过程中“感染”与“污染”的区分,需要结合临床表现和其他实验室指标判断其是否为真正的致病因子。

**3.5 mNGS 成本高、周期长** mNGS 目前仍属高成本检测手段,单次检测费用远远高于 AF 染色、Xpert MTB 及培养;mNGS 检测周期通常为 48~72 h,不利于急性 TBM 的即时决策。在资源有限地区,应该优先采用 Xpert MTB 联合培养作为替代策略。

## 4 展 望

mNGS 以其无偏、广谱、快速的病原检测能力,已成为 TBM 早期诊断的重要补充手段,尤其是在传统方法阴性、临床高度怀疑、合并感染或免疫抑制等复杂场景中,mNGS 展现出不可替代的临床价值。然而,mNGS 尚未成为 TBM 的一线诊断工具,主要受制于缺乏标准化流程与质控体系、假阴性风险并存、预测耐药性能力有限等因素。此外,数据分析与解读依赖于专业人员及成本高、周期长也限制了其在基层的广泛应用。

未来应推动《高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识》<sup>[45]</sup>与《病原宏基因组高通量测序临床本地化检测规范专家共识》<sup>[46]</sup>的政策衔接。《高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识》<sup>[45]</sup>明确了 mNGS 对疑似 TBM 的适应证及阈值,同时给出了标本采集、运输、前处理、质控、数据库更新和结果解读的全流程标准化要求。

参照《病原宏基因组高通量测序临床本地化检测规范专家共识》<sup>[46]</sup>要求,实验室需完成全流程性能确认,建立双人复核+多学科会诊的报告机制,每季度参与室内质评,确保物种准确率 $\geq 90\%$ ,减少假阴性

和假阳性。

考虑到 mNGS 预测耐药性的能力有限,以及数据分析和解读对专业人员要求高、成本较高、周期较长等问题,建议在菌量充足的情况下,使用靶向测序进行耐药突变筛查。此外,还应开发用户友好的分析软件,并将 mNGS 纳入医保支付范围。

总之,只有将“共识条文”固化为“路径流程”,将“技术标准”转化为“临床常规”,mNGS 才能真正做到对 TBM 诊断的准确、可靠。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 杨琨:检索文献、分析数据、文章构思及撰写;魏潇芮、王滕香:文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献;刘家云:文章的知识性内容作批评性审阅、指导、修改、质量控制及审校、支持性贡献。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024[S]. Geneva:WHO,2024.
- [2] XIANG Z B, LENG E L, CAO W F, et al. A systematic review and Meta-analysis of the diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for diagnosing tuberculous meningitis[J]. *Front Immunol*,2023,14:1223675.
- [3] DONOVAN J, THWAITES G E, HUYNH J. Tuberculous meningitis: where to from here? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(3): 259-266.
- [4] WILKINSON R J, ROHLWINK U, MISRA U K, et al. Tuberculous meningitis[J]. *Nat Rev Neurol*,2017,13(10):581-598.
- [5] MILLER S, CHIU C. The role of metagenomics and next-generation sequencing in infectious disease diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2021, 68(1): 115-124.
- [6] WU S, WANG S, WU Z, et al. Comparative analysis of the clinical characteristic and lung microbiota in adult and elderly patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):19777.
- [7] WANG R, NIU B, REN J, et al. Infective endocarditis caused by *Streptococcus sinensis* diagnosed with next-generation sequencing: a case report and literature review [J]. *BMC Infect Dis*,2025,25(1):425.
- [8] CHEN Y C, LIAO P H, CHEN Y W, et al. Optimization of metagenomic next-generation sequencing workflow with a novel host depletion method for enhanced pathogen detection[J]. *Mol Diagn Ther*,2025,29(5):689-699.
- [9] LIU J, ZHANG Q, DONG Y Q, et al. Diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing in diagnosing infectious diseases: a Meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):21032.
- [10] HE S, LIU H, HU X, et al. Exploring the clinical and diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing for urinary tract infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*,2024,24(1):1000.
- [11] GRAFF K, DOMINGUEZ S R, MESSACAR K. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of pediatric meningitis and encephalitis: a review [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2021, 10(Suppl 4): S78-S87.
- [12] WANG S, CHEN Y, WANG D, et al. The feasibility of metagenomic next-generation sequencing to identify pathogens causing tuberculous meningitis in cerebrospinal fluid[J]. *Front Microbiol*,2019,10:1993.
- [13] LIN B W, HONG J C, JIANG Z J, et al. Performance of metagenomic next-generation sequencing in cerebrospinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *J Med Microbiol*, 2024, 73(3): 1099.
- [14] XING X W, ZHANG J T, MA Y B, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 patients [J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:88.
- [15] CHEN Y, WANG Y, LIU X, et al. Comparative diagnostic utility of metagenomic next-generation sequencing, GeneXpert, modified Ziehl-Neelsen staining, and culture using cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a multicenter, retrospective study in China[J]. *J Clin Lab Anal*,2022,36(4):e24307.
- [16] YAN L, SUN W, LU Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in HIV-negative population[J]. *Int J*

- Infect Dis, 2020, 96:270-275.
- [17] LIN Y, ZHANG W, XIONG Y, et al. Comparative performance of microbiological methods for the detection of tuberculous meningitis pathogens in cerebrospinal fluid[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2023, 107(2):116025.
- [18] QIN L, XIANG Y, WU Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of fatal Balamuthia amoebic encephalitis[J]. *Infect Genet Evol*, 2024, 119:105570.
- [19] MA H, WANG Y, LIU J, et al. Misdiagnosis of systemic lupus erythematosus combined with urinary tuberculosis leading to tuberculous meningitis: a case report and literature review [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:4677-4686.
- [20] RAMACHANDRAN P S, RAMESH A, CRE-SWELL F V, et al. Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis and its mimics [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1675.
- [21] WANG J, LI M, ZHU J, et al. Mycobacterium tuberculosis combine with EBV infection in severe adult meningoencephalitis: a rare case reports and literature review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1361119.
- [22] LIU C, CAI Y, YUAN K, et al. Confirmation of tuberculous meningitis using metagenomic next-generation sequencing: a case report [J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18:2209-2214.
- [23] LIN T, YU Y, LUO J, et al. Clinical value of metagenomic next-and third-generation sequencing applied in ultrasound-guided puncture biopsy for diagnosing lymph node tuberculosis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2025, 58(3):340-346.
- [24] 刘钰, 孙小琴, 刘婷, 等. 宏基因组二代测序在肺部感染病原体检测中的临床应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(13):1942-1947.
- [25] 石玉如, 谷德健, 吴静, 等. 靶向捕获测序技术和宏基因组二代测序技术检测肺泡灌洗液中结核分枝杆菌的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2025, 47(3):305-311.
- [26] FERREIRA N E, BERG M G, DA COSTA A C, et al. Metagenomic detection of central nervous system infections missed by conventional testing[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(13):e189295.
- [27] SUN W, LU Z, YAN L. Clinical efficacy of metagenomic next-generation sequencing for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in smear-negative extrapulmonary specimens in a high tuberculosis burden area[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103:91-96.
- [28] 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.
- [29] 石亚玮, 李鑫, 武国德, 等. 宏基因组测序技术在结核性脑膜炎诊断中的应用研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(18):108-111.
- [30] YU G, ZHAO W, SHEN Y, et al. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12):e0243161.
- [31] QIAN M, ZHU B, ZHAN Y, et al. Analysis of negative results of metagenomics next-generation sequencing in clinical practice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:892076.
- [32] WANG Y, CHEN T, ZHANG S, 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.
- [33] YUAN L, ZHU Q, CHEN Q, et al. The microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing in patients with infectious diseases [J]. *Lab Med*, 2024, 55(2):132-139.
- [34] 韩心远, 高小娟, 韦洁宏, 等. 痰液宏基因组测序在肺部感染中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(15):2022-2025.
- [35] WANG J, YE J, YANG L, et al. Inconsistency analysis between metagenomic next-generation sequencing results of cerebrospinal fluid and clinical diagnosis with suspected central nervous system infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):764.
- [36] ELBEHIRY A, ABALKHAIL A. Metagenomic next-generation sequencing in infectious disea-

- ses; clinical applications, translational challenges, and future directions[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(16):1991.
- [37] 王慧林, 刘雪. 宏基因组学二代测序技术在感染性呼吸系统疾病病原体诊断中的应用进展[J]. *微生物与感染*, 2021, 16(2):117-122.
- [38] LIU Y, MA Y. Clinical applications of metagenomics next-generation sequencing in infectious diseases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(6):471-484.
- [39] 李世超, 张冀, 陈高艳, 等. 宏基因组二代测序用于结核性脑膜炎诊断的 Meta 分析[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(22):3316-3320.
- [40] CHIU C Y, MILLER S A. Clinical metagenomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6):341-355.
- [41] GOLDBERG B, SICHTIG H, GEYER C, et al. Making the leap from research laboratory to clinic: challenges and opportunities for next-generation sequencing in infectious disease diagnostics[J]. *mBio*, 2015, 6(6):e01888-15.
- [42] HUSSIN S A D, CHUA A L, AL-TALIB H, et al. An overview of laboratory diagnosis of central nervous system viral infections[J]. *J Pure Applied Microbiol*, 2022, 16(4):2225-2245.
- [43] SALTER S J, COX M J, TUREK E M, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses[J]. *BMC Biol*, 2014, 12:87.
- [44] WILSON M R, SAMPLE H A, ZORN K C, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2327-2340.
- [45] 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):175-182.
- [46] 中国药师协会, 中华医学会细菌感染与耐药防治分会, 国家卫生健康委临床抗微生物药物敏感性折点研究和标准制定专家委员会. 病原宏基因组高通量测序临床本地化检测规范专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2024, 58(4):454-465.

(收稿日期:2025-09-20 修回日期:2026-01-03)

(编辑:周晓凤 熊欣然)

(上接第 1001 页)

- [19] LANGEH U, SINGH S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(2):265-277.
- [20] 饶晨, 朱蕾. 脑小血管病血液生物标志物的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4):319-324.
- [21] 邢彩君, 安雅臣. 血清 S100 $\beta$ 、MBP 与缺血性脑卒中患者认知障碍相关性研究[J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2022, 24(3):169-175.
- [22] 杨丹. 血清 S100B 蛋白及脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平与脑小血管病认知障碍的相关性研究[D]. 沈阳:沈阳医学院, 2023.
- [23] 游蕾蕾, 高理正, 曹晓伟. 脑卒中患者血清 Hcy、NSE、S100 $\beta$ 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的关系研究[J]. *中国医学工程*, 2024, 32(4):116-119.
- [24] LUO C, LUO Y, MA Q, et al. Evaluation of (sdLDLc \* HCYc)/HDLc ratio in clinical auxiliary diagnosis of primary cerebral infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):523.
- [25] 陈高泽, 颜豪. 血清 BNP、sd-LDL-C、DFR 水平与急性脑梗死患者阿替普酶溶栓治疗预后的关系[J]. *心脑血管病防治*, 2024, 24(10):50-53.
- [26] 郝烘玉, 邢星, 褚红珊, 等. 急性脑梗死患者小而密低密度脂蛋白及脂蛋白(a)水平与颈动脉斑块稳定性的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(3):327-331.
- [27] BELTRÁN ROMERO L M, VALLEJO-VAZ A J, MUÑIZ GRIJALVO O. Cerebrovascular disease and statins[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):778740.
- [28] 牛丽佳. 急性脑梗死患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(SdLDL-C)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)与神经功能缺损程度及预后的相关性研究[D]. 沈阳:沈阳医学院, 2024.
- [29] JIN G, YANG Y, BI F, et al. 5-HT and S100 $\beta$  values in evaluating severity of cognitive impairment after traumatic brain injury[J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1):47-52.
- [30] YU X, YU Y, WEI C, et al. Association between small dense low-density lipoprotein cholesterol and neuroimaging markers of cerebral small vessel disease in middle-aged and elderly Chinese populations[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):436.

(收稿日期:2025-09-20 修回日期:2026-01-08)

(编辑:周晓凤 熊欣然)