

## 宏基因组二代测序在实体器官移植感染防控中的应用

满霖 李小杉 王文静 钱婷 熊敏 杨航 陈静瑜 吴波

**【摘要】** 器官移植已成为多种终末期疾病的有效治疗手段，但器官移植受者术后需长期服用免疫抑制药，导致免疫功能低下，使得细菌、病毒和真菌感染的发生率相对较高。以病原学培养、免疫学检测和聚合酶链反应为代表的传统微生物检测方法被广泛用于感染检测，但存在耗时长、需预先假定病原体等问题。宏基因组二代测序由于具有病原体检出率高、对病原谱检测全面的优点，近年来被广泛应用于器官移植领域的感染防控。本文就宏基因组二代测序技术在实体器官移植感染防控上的应用现状进行综述，以期对移植相关感染的诊断和治疗提供参考。

**【关键词】** 器官移植；宏基因组二代测序；免疫抑制；肺部感染；供者来源性感染；感染防控；病原学检测；聚合酶链反应（PCR）

**【中图分类号】** R617, R619+.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0019-08

**Application of metagenomic next-generation sequencing in prevention and control of infection in solid organ transplantation** Man Lin\*, Li Xiaoshan, Wang Wenjing, Qian Ting, Xiong Min, Yang Hang, Chen Jingyu, Wu Bo. \*Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Department of Lung Transplant Center, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China  
Corresponding author: Wu Bo, Email: fyz333@126.com

**【Abstract】** Organ transplantation has become an effective treatment for multiple end-stage diseases. However, the recipients of organ transplantation need to take immunosuppressive drugs for a long time after operation, which leads to low immune function and relatively high incidence of bacterial, viral and fungal infections. Traditional microbial detection methods, such as pathogen culture, immunological detection and polymerase chain reaction, have been widely applied in infection detection, whereas these methods may cause problems, such as long detection time and presumed pathogens. Metagenomic next-generation sequencing has been widely adopted in infection prevention and control in organ transplantation in recent years due to high detection rate and comprehensive detection of pathogen spectrum. In this article, the application of metagenomic next-generation sequencing in the prevention and control of infection in solid organ transplantation was reviewed, aiming to provide reference for the diagnosis and treatment of transplantation-related infection.

**【Key words】** Organ transplantation; Metagenomic next-generation sequencing; Immunosuppression; Pulmonary infection; Donor-derived infection; Prevention and control of infection; Pathogenic detection; Polymerase chain reaction (PCR)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023181

基金项目：江苏省科技计划专项资金（BE2022697）；无锡市卫生健康委重大项目（Z202215）；无锡市卫生计生委精准医疗项目（jzyx02）；2020太湖人才计划高端人才项目（2020THRC-GD-8）

作者单位：214023 江苏无锡，南京医科大学无锡医学中心 无锡市人民医院 南京医科大学附属无锡人民医院肺移植中心（满霖、李小杉、钱婷、熊敏、杨航、陈静瑜、吴波）；南通大学附属江阴医院重症医学科（王文静）

作者简介：满霖（ORCID 0009-0006-6983-9308），硕士研究生，研究方向为肺移植围手术期管理，Email: manlinfelix@163.com

通信作者：吴波（ORCID 0000-0002-6237-5460），主任医师，研究方向为肺移植围手术期管理，Email: fyz333@126.com

实体器官移植 (solid organ transplantation, SOT) 受者术后需长期服用免疫抑制药, 属于免疫缺陷人群, 由于其处于免疫抑制状态, 易感染各种致病微生物, 其中不乏机会性感染病原体。以肺移植受者为例, 若未使用抗病毒药物预防, 术后巨细胞病毒感染发生率可达 54%~92%; 其余 SOT 受者除巨细胞病毒以外的机会性感染发生率为 0.2%~15.0%<sup>[1-2]</sup>。绝大多数 SOT 受者曾在重症监护室 (intensive care unit, ICU) 接受监护和治疗, 术后易感染耐药微生物<sup>[3]</sup>, 这均为 SOT 术后康复带来了巨大挑战。因此, 早期诊断感染、确定致病微生物和应用敏感药物, 在 SOT 受者的术后管理中极其重要。宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 是一种二代测序技术, 对病原微生物的检测周期一般为 72 h 以内, 其能通过检测样本中的病原体基因序列, 完成对病原体的识别<sup>[4]</sup>。目前, mNGS 在无创产前检查、SOT 后的排斥反应监测、肿瘤辅助诊断以及感染检测等临床领域被广泛应用。本文主要综述 mNGS 在 SOT 感染防控中的应用。

## 1 SOT 过程中感染的流行病学及防控挑战

SOT 术后受者普遍易发生感染。据报道, 45.0%~60.2% 的肾移植受者在术后第 1 年内发生过至少 1 次感染<sup>[5-6]</sup>。而国内一项针对肝移植受者的研究表明, 在肝移植术后早期, 有 71.4% 的患者发生过感染<sup>[7]</sup>。另一项在瑞士开展的包含 286 例肺移植受者和 213 例心脏移植受者的研究表明, 术后第 1 年内感染的累积发生率分别达 62% 和 60%, 且均以细菌感染最为多见<sup>[8]</sup>。

就易感病原体的类型而言, SOT 术前绝大部分患者尚未应用免疫抑制药, 同种异体反应性 T 细胞功能尚存, 感染主要以细菌感染和真菌感染为主。在 SOT 术后的第 1 月内, 局部或全身感染较术前更为多见, 而 SOT 受者最常见的医院感染部位是下呼吸道<sup>[9]</sup>。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌和肠杆菌科的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌感染占呼吸机相关下呼吸道感染的 50%~80%<sup>[10]</sup>, 其高危因素可能与较长的手术时间、频繁的机械通气支持、免疫抑制药应用导致的免疫功能低下和咳嗽反射的减弱有关。术后感染此类细菌的受者, 首表现主要是发热、咳嗽、咳痰, 部分还可出现呼吸困难, 甚

至伴随血流感染或脓毒症<sup>[11]</sup>。国外研究显示, 约 40% 的血流感染发生在 SOT 术后 1 个月内; 就不同移植类型而言, 在 SOT 术后 1 个月内, 肺移植受者血流感染发生率高达 15.76%, 而心脏移植受者血流感染发生率仅为 2.21%<sup>[12-13]</sup>。近年来, 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌对抗菌药物的耐药性有升高趋势, 给 SOT 的术后管理提出了新的挑战<sup>[14-15]</sup>。术后 1 个月至 1 年内, 各种潜伏感染、机会性感染逐渐增多, 真菌、细菌、病毒、寄生虫感染在此阶段均可见; 术后 1 年后, 感染则逐步过渡到以社区获得性感染为主<sup>[16]</sup>。一项包含 54 个国家、222 所医疗机构的多中心研究表明, 17.6% 的社区获得性肺炎患者存在免疫力低下的危险因素, 其中包括器官移植和长期应用糖皮质激素<sup>[17]</sup>。感染与术后各种并发症的发生发展有紧密的联系, 严重影响患者的近远期生存。因此, 在移植围手术期对患者的感染类型进行及时有效地识别具有重要意义。

## 2 感染性疾病的诊断方法

### 2.1 传统病原学检测

传统病原学检测方法被常规应用于感染性疾病的诊断, 包括培养法、血清学检测、聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 等。目前, 培养法仍是鉴定病原体和耐药分析的金标准, 但培养法所需时间长, 且对包含多种微生物样本的检测性能较差; 其次, 经验性应用抗生素后, 培养的阳性率低, 且此类检测方法对于条件致病菌检出率不高<sup>[18]</sup>。血清学检测对既往感染有重要的提示作用, 但部分病原微生物不表达特异性抗原或不诱导产生特异性抗体, 限制了血清学检测方法的临床应用。PCR 检测虽在灵敏度、特异度和检测耗时等方面明显优于传统培养法, 但由于 PCR 检测是靶向测序方法, 需事先假设病原体, 对未知病原体的识别能力差。以上原因限制了传统病原学检测手段在 SOT 领域的诊断效率, 而 SOT 人群免疫力低下, 病情进展快。因此, 亟需一种检出速度快、检出率高、无需预先假设病原体的方法对 SOT 受者的感染进行辅助诊断。

### 2.2 mNGS

近年来, 宏基因组学在感染性疾病的诊断中发挥了巨大作用, 其直接从送检样本中提取所有微生物的 DNA, 研究样本中包含的全部微生物的种类分布及遗传组成。进行 mNGS 检测首先需要对样本中的

核酸进行提取, 并利用 BGISEQ 平台构建文库并进行测序; 再通过去除低质量和过短的核酸序列, 生成高质量的测序数据, 并在排除人源性的宿主序列后, 将剩余序列与基于美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 的微生物数据库进行对比, 得出相应报告。因此 mNGS 作为一种依托二代测序平台的核酸测序技术, 在一次样本检测中可以对多种微生物的核酸片段进行特异性的识别。Zhao 等<sup>[19]</sup> 在一项针对真菌、细菌合并感染患者的研究表明, mNGS 对细菌的检出率为 89.9%, 显著高于传统方法的 21.7%, 提示 mNGS 对合并感染的检出率更高。

在明确致病微生物前, 临床医师通常只能经验性抗感染治疗, 其最初使用的抗生素将影响患者病情的转归。既往许多研究证实, 不恰当使用抗生素会增加患者死亡风险, 而快速识别病原体则是及时、准确用药的前提<sup>[20-21]</sup>。一项包含 21 608 例血流感染患者的研究表明, 约 19% 的经验性抗生素治疗与最终结果不一致, 且与较高的病死率独立相关<sup>[22]</sup>。而 mNGS 能全面识别所有潜在的致病微生物, 因此在病原体 (尤其是机会致病菌) 的检出上, 显示出优于常规病原学检测方法的诊断价值<sup>[4]</sup>。在耗时上, 传统培养学鉴定往往需要数日至几周时间, 但使用纳米孔或 Illumina 平台进行 mNGS 检测仅需花费 5~24 h, 最长不超过 72 h, 能为早期诊断和及时治疗赢取时间<sup>[23-24]</sup>。利用纳米孔 mNGS 还能在不分离耐药菌株的基础上快速分析样本中的耐药基因, 指导抗菌药物的合理使用, 减少抗生素滥用带来的不利后果<sup>[25-26]</sup>。临床上多数时候医师会在留取体液标本前经验性应用抗生素进行抗感染, 这可能导致病原学培养结果阴性, 且无法获取对应的药物敏感信息<sup>[27]</sup>, 给识别病原体带来了挑战。mNGS 作为一种分子生物学方法, 受前期使用的抗生素影响较小, 对使用抗生素后的体液标本检出率仍达 50% 以上<sup>[18]</sup>。因此, mNGS 现已成为部分感染性疾病的重要辅助诊断工具。

### 3 mNGS 在 SOT 感染防控中的应用

SOT 受者是感染发生的高危人群。在术后早期, 由于 SOT 手术破坏了器官原本的解剖结构, 术后需建立新的移植物血供; 加之局部淋巴引流损伤, 感染特别容易发生, 而感染也是众多术后并发症的危险因素<sup>[28-29]</sup>。在术后中远期, 由于 SOT 受者长期使

用免疫抑制药, 免疫力低下, 相对正常人群更易发生各种机会感染。以肾移植为例, 5%~10% 的肾移植受者术后发生 BK 病毒性肾病, 而其中的 50%~80% 最终发展为移植肾功能丧失<sup>[30]</sup>。在一项针对肺移植受者的研究表明, 首次发生巨细胞病毒感染的比例在术后第 1、3、6 个月分别为 12.64%、44.26%、50.77%, 且巨细胞病毒感染与慢性移植肺功能障碍的发生发展有关<sup>[31]</sup>。传统微生物检测方法对条件致病菌的鉴定存在检出率低、耗时长等问题。因此, 选取合适的送检样本及送检时间, 并利用 mNGS 检测病原微生物和耐药基因, 对 SOT 受者术后管理意义重大。Parize 等<sup>[32]</sup> 的研究表明, mNGS 对免疫抑制患者的感染病原体检出率达到 36%, 而常规病原学检测方法的检出率仅为 11%。再者, SOT 受者术后往往需进行呼吸支持治疗, 而呼吸机相关性肺炎是机械通气患者的常见并发症和重要死亡原因。Xi 等<sup>[33]</sup> 在一项针对 ICU 中接受机械通气的感染性疾病患者的研究表明, 未进行 mNGS 的患者 28 d 病死率达 29%, 而进行 mNGS 的患者 28 d 病死率仅为 19.2%, 提示是否进行 mNGS 可能影响患者的预后。

#### 3.1 mNGS 在肾移植感染防控中的应用

肾移植受者术后发生感染的危险因素较多, 就流行病学的暴露因素而言, 供者因素、受者因素、院内感染和社区获得性感染均能导致肾移植术后感染的发生<sup>[34]</sup>。正常泌尿道对外界致病菌具有一定的抵抗能力, 而肾移植受者术后由于免疫抑制药应用、长期膀胱导尿等因素导致抗感染能力降低。据相关研究发现, 肾移植受者术后尿路感染发生率为 7%~80%<sup>[35-37]</sup>。尿培养是诊断尿路感染的金标准, 但因耗时过长且检出率较低, 降低了其在肾移植术后尿路感染患者中的应用价值。Duan 等<sup>[38]</sup> 的研究表明, 在肾移植术后复发性尿路感染患者中, mNGS 对各类病原体检测的灵敏度达到了 1.000, 远超尿培养的 0.316, 并在病毒感染和混合感染的检测上展现出巨大的潜力。此外, 耶氏肺孢子菌肺炎 (*pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 在 SOT 受者中的致死率高, 并较多见于肾移植人群, 是肾移植受者常见的肺部真菌感染类型。 $\beta$ -D-葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中, 临床上  $\beta$ -D-葡聚糖试验对 PJP 有提示作用, 但其诊断 PJP 的灵敏度和特异度均不高<sup>[39]</sup>。有研究表明, mNGS 诊断 PJP 感染的灵敏度为 1.000, 远高于血清  $\beta$ -D-葡聚糖试验的 0.674; 而在特异度方面, mNGS 的特异度为 0.963,

也显著高于血清  $\beta$ -D-葡聚糖试验的 0.814<sup>[40]</sup>。虽然 PCR 能在数小时内诊断 PJP, 但 PJP 患者往往合并有其他肺部感染<sup>[41]</sup>, 对此类合并有未知病原体的感染, PCR 往往表现不佳。此外, 国内一项针对肾移植受者体液标本的研究显示, mNGS 对混合病毒感染的检出率达 66%<sup>[42]</sup>。mNGS 的工作原理决定了其在检测合并感染中的良好表现, 因此在肾移植受者术后肺部感染中, 能发挥极大的诊断价值<sup>[43]</sup>。

### 3.2 mNGS 在肝移植感染防控中的应用

肝移植受者感染的危险因素包括术前、术中和术后相关因素<sup>[44]</sup>。近年来, 肝移植供者来源性感染维持在较低水平(约 4%), 但及时、准确识别供者相关病原体并精准用药对防治术后感染仍然重要。移植术前常规会对供者进行病原体检测, 但由于窗口期的存在及传统微生物检测方法的低检出率, 给致病微生物检测带来了挑战<sup>[45]</sup>。Huang 等<sup>[46]</sup>的一项前瞻性研究表明, mNGS 对供肝的微生物检出率达 64.3%, 传统检测方法仅为 28.6%; 在供肝的共同感染方面, 传统检测方法未能检出共同感染, 而 mNGS 对此类感染的检出率为 23.8%。由于手术本身的复杂性、手术时间长、术后常规放置腹腔引流管及可能的肠道菌群失调、肠道菌群易位等因素, 手术部位感染(surgical site infection, SSI)是肝移植最常见的感染性并发症之一, 发生率为 12%~30%<sup>[47]</sup>, 其与肝移植受者 1 年内的死亡和移植物失功密切相关<sup>[48]</sup>。虽然 mNGS 可通过直接检测手术部位的引流液诊断感染, 并具有较高的阴性预测值, 但作为一种高灵敏度的检测方法, 容易受皮肤表面定植菌的干扰而出现假阳性, 同培养学方法的一致性差<sup>[49-50]</sup>。而对疑似 SSI 患者进行血液 mNGS 检测, 能发现潜在的 SSI, 且具有较高的灵敏度和特异度<sup>[51]</sup>。此外, 一项针对 76 例肝移植受者, 包含 122 例临床样本的单中心研究表明, mNGS 对诊断肝移植术后不明原因发热有优势, 且术后 2 周内进行 mNGS 的肝移植受者病死率为 2.63%, 显著低于未行 mNGS 的受者<sup>[52]</sup>。

### 3.3 mNGS 在肺移植感染防控中的应用

经历半个多世纪的发展, 肺移植已取得重大进展, 但时至今日, 感染仍是导致肺移植受者死亡最重要的原因, 我国肺移植受者在围手术期因感染所致死亡占 40% 以上。在所有 SOT 受者中, 肺移植受者最易受到感染<sup>[28, 53]</sup>。国外一项针对肺移植受者的流行病学研究发现, 75% 的感染发生在肺移植术后 1 年内,

42% 发生在肺移植术后的前 3 个月内, 且以细菌性感染比例最高, 约为 48%<sup>[54]</sup>。影响肺移植受者术后感染的因素大致包括供者因素、手术因素、受者因素和免疫抑制药的应用<sup>[55]</sup>。肺不仅是最可能携带细菌的实体器官, 也是供者出现细菌定植或感染的主要部位<sup>[56]</sup>。院内感染、供者来源性感染、受者相关感染及 SSI 多发生于术后 30 d 内, 而社区获得性病原体感染在术后远期更为常见<sup>[57]</sup>。Lewandowska 等<sup>[58]</sup>首先于 2017 年证明了 mNGS 在肺移植受者病毒感染中的诊断能力。由于预防性抗生素的应用, 目前肺移植受者的供者来源性感染保持在较低水平, 约为 1%<sup>[59]</sup>。在一项包含 243 例供肺的研究中, 138 例(56.8%)供肺至少分离出 1 种细菌, 12 例分离出多重耐药菌<sup>[60]</sup>。Liu 等<sup>[3]</sup>设计的一个小样本前瞻性试验表明, 约 50% 的供者肺经 mNGS 检出细菌, 而培养学方法检出率仅为 35.3%, 术前 mNGS 检出的细菌种类与术后检出的细菌种类有明显差异。后续对结果的分析表明, 该差异为术后患者新发感染导致, 但 mNGS 的高检出率对潜在的供者来源性感染仍有显著的用药指导价值。国内一项包含 51 例肺移植受者的单中心研究表明, mNGS 对肺移植受者肺部感染的灵敏度为 0.970, 但特异度仅为 0.310<sup>[61]</sup>。此外, Zhang 等<sup>[62]</sup>通过对术后超早期(7 d 内)的受者进行支气管肺泡灌洗, 并依据支气管肺泡灌洗液的 mNGS 及培养学结果调整抗生素方案, 在降低患者住院费用的同时, 对感染控制的总有效率达 90%。因此, 对术后早期的 mNGS 结果进行判读, 并及时调整用药方案, 能在一定程度上改善患者的预后<sup>[21]</sup>。作为与外界直接相连通的器官, 供肺相较于其他供者器官感染率更高, 且术后 SSI 与预后相关。据国外一项为期 5 年的单中心研究表明, 肺移植术后 SSI 发生率为 10%~15%<sup>[63]</sup>。供者吸烟史和较长的手术时间、胸腔引流管放置时间, 以及受者患有肥胖(体质量指数>30 kg/m<sup>2</sup>)、糖尿病等疾病, 均会增加 SSI 的风险<sup>[59, 64]</sup>。而在 SSI 的分泌物培养方面, 除传统培养学方法外, mNGS 有成为补充检验手段的巨大潜力。由于手术前后呼吸机的使用, 细菌性肺炎在肺移植术后早期(1~30 d)最为常见, 而中、晚期则以各种病毒、真菌性肺部感染为主。既往研究表明, mNGS 检测免疫低下患者和机械通气患者的肺部感染表现较好, 并且对存在混合感染的患者, mNGS 识别病原体的能力明显优于传统方法<sup>[32-33]</sup>, 因此在肺移植受者感染防控上, mNGS 有着

广泛的应用前景。

### 3.4 mNGS 在其他 SOT 感染防控中的应用

mNGS 应用于心脏、小肠及胰腺移植的研究相对较少,目前主要集中在术后肺部感染及 SSI 的识别与检测。心脏移植受者由于术前心功能不全,常合并其他器官并发症;加之术中、术后各种侵入性操作,术后感染的发生率高<sup>[65]</sup>。小肠移植因小肠本身的高免疫原性,术后常因排斥反应导致肠黏膜损伤,故感染也是术后的主要并发症之一,以腹腔内化脓性感染和血流感染相对多见<sup>[66-67]</sup>。胰腺常和肾联合移植,以达到治愈糖尿病、防治糖尿病并发症的目的,但此类联合移植受者常并发感染,其中以 PJP 较为凶险。因此,当心脏、小肠、胰腺及各类器官联合移植的受者术后出现严重感染或应用抗菌药物后疗效不佳时,均应考虑 mNGS 等技术,尽快明确诊断以指导治疗。

## 4 mNGS 应用于 SOT 领域亟待解决的问题

虽然 mNGS 相较于传统病原学检测方法,在 SOT 感染的诊断及指导治疗上有诸多优势,但目前仍存在亟待解决的部分问题。首先, mNGS 的技术流程包含多个步骤,但目前在标本采集和预处理、核酸提取、文库构建、测序和数据分析等方面尚缺统一的质量控制标准。其次,由于 mNGS 无偏倚检测的特点,从呼吸道等有菌环境采集的标本难以区分致病菌及定植菌,在检测致病微生物的同时也难以排除外源污染的干扰。样本的扩增步骤会对已存在的污染不断放大,发生过度扩增,甚至影响最终的检测结果。再者,样本测序产生的序列超过 99% 都来自人类宿主,大量宿主核酸限制了病原微生物的检测,需通过其他技术手段移除此类序列<sup>[38]</sup>。此外,对于有较厚细胞壁的微生物或胞内寄生菌(如真菌、分枝杆菌、诺卡菌),其 DNA 较难释放进入组织标本,影响检测的灵敏度和特异度。对于高度怀疑有此类微生物感染的患者样本,往往需要加入化学试剂破坏细胞壁,促使核酸暴露。而且目前对 mNGS 的结果尚缺统一的解读标准,需要临床工作者结合患者的临床表现、影像学特征及其他传统病原学检测结果加以综合考虑后,得出最终结论<sup>[46]</sup>。最后,相比传统检测方法, mNGS 的费用较高,而 SOT 受者家庭负担通常较重,会限制其重复使用和广泛应用。

## 5 小结与展望

mNGS 作为一种新兴的病原体检测手段,有着巨大的发展潜力。目前虽然传统病原学检测方法仍在 SOT 的感染诊断及指导治疗上占据主导地位,但不可否认的是 mNGS 已在 SOT 受者的机会致病菌感染、重症肺炎辅助诊断、新发传染病识别等方面展现其独特的应用价值<sup>[68]</sup>。随着该技术的进一步发展,未来有极大希望在 SOT 领域进一步普及和应用。

### 参考文献:

- [1] KUMAR R, ISON MG. Opportunistic infections in transplant patients[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33(4): 1143-1157. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.008.
- [2] MAGDA G. Opportunistic infections post-lung transplantation: viral, fungal, and mycobacterial[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 159-177. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.012.
- [3] LIU D, ZHANG J, WU B, et al. Impact of donor lung colonized bacteria detected by next-generation sequencing on early post-transplant outcomes in lung transplant recipients[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 689. DOI: 10.1186/s12879-020-05393-w.
- [4] CHIU CY, MILLER SA. Clinical metagenomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 341-355. DOI: 10.1038/s41576-019-0113-7.
- [5] GOPALAKRISHNAN V, AGARWAL SK, AGGARWAL S, et al. Infection is the chief cause of mortality and non-death censored graft loss in the first year after renal transplantation in a resource limited population: a single centre study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(4): 456-463. DOI: 10.1111/nep.13401.
- [6] KOSMADAKIS G, DAIKOS GL, PAVLOPOULOU ID, et al. Infectious complications in the first year post renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4): 1579-1583. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.10.047.
- [7] 吴小霞, 吴灵俐, 万齐全. 肝移植术后早期细菌与真菌感染病原体分布及危险因素[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(8): 1120-1128. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220054.  
WU XX, WU LL, WAN QQ. Pathogen distribution and risk factors of bacterial and fungal infections after liver transplantation[J]. *J Cent South Univ(Med Sci)*, 2022, 47(8): 1120-1128. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220054.
- [8] VAN DELDEN C, STAMPF S, HIRSCH HH, et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss transplant cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(7): e159-e169. DOI: 10.1093/cid/ciz1113.

- [9] 钟振锋, 荣丽娟, 陈艳红, 等. 器官移植患者术后医院感染的影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(20): 3113-3116. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193145.  
ZHONG ZF, RONG LJ, CHEN YH, et al. Influencing factors for nosocomial infection in patients after organ transplantation[J]. Chin J Nosocomiol, 2020, 30(20): 3113-3116. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193145.
- [10] KREITMANN L, GAUDET A, NSEIR S. Ventilator-associated pneumonia in immunosuppressed patients[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2): 413. DOI: 10.3390/antibiotics12020413.
- [11] DUNN DL. Gram-negative bacterial sepsis and sepsis syndrome[J]. Surg Clin North Am, 1994, 74(3): 621-635. DOI: 10.1016/S0039-6109(16)46333-4.
- [12] MØLLER DL, SØRENSEN SS, PERCH M, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in solid organ transplant recipients: results from a Danish cohort with nationwide follow-up[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(3): 391-397. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.07.021.
- [13] LA HOZ RM, LIU T, XIE D, et al. The use of automated data extraction tools to develop a solid organ transplant registry: proof of concept study of bloodstream infections[J]. J Infect, 2021, 82(1): 41-47. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.003.
- [14] HERRERA S, MORATA L, SEMPERE A, et al. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection, resistance, and mortality: do solid organ transplant recipients do better or worse?[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2): 380. DOI: 10.3390/antibiotics12020380.
- [15] ZHU Y, ZHANG X, WANG Y, et al. Insight into carbapenem resistance and virulence of Acinetobacter baumannii from a children's medical centre in eastern China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2022, 21(1): 47. DOI: 10.1186/s12941-022-00536-0.
- [16] FISHMAN JA. Infection in organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2017, 17(4): 856-879. DOI: 10.1111/ajt.14208.
- [17] DI PASQUALE MF, SOTGIU G, GRAMEGNA A, et al. Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(9): 1482-1493. DOI: 10.1093/cid/ciy723.
- [18] MIAO Q, MA Y, WANG Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl\_2): S231-S240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [19] ZHAO Z, SONG J, YANG C, et al. Prevalence of fungal and bacterial co-infection in pulmonary fungal infections: a metagenomic next generation sequencing-based study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 749905. DOI: 10.3389/fcimb.2021.749905.
- [20] ZILBERBERG MD, NATHANSON BH, SULHAM K, et al. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 279. DOI: 10.1186/s12879-017-2383-z.
- [21] STRICH JR, HEIL EL, MASUR H. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance[J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 2): S119-S131. DOI: 10.1093/infdis/jiaa221.
- [22] KADRI SS, LAI YL, WARNER S, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 241-251. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30477-1.
- [23] GU W, DENG X, LEE M, et al. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 115-124. DOI: 10.1038/s41591-020-1105-z.
- [24] BLAUWKAMP TA, THAIR S, ROSEN MJ, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(4): 663-674. DOI: 10.1038/s41564-018-0349-6.
- [25] XU Y, LEWANDOWSKI K, DOWNS LO, et al. Nanopore metagenomic sequencing of influenza virus directly from respiratory samples: diagnosis, drug resistance and nosocomial transmission, United Kingdom, 2018/19 influenza season[J]. Euro Surveill, 2021, 26(27): 2000004. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2000004.
- [26] CHEN T, ZHANG L, HUANG W, et al. Detection of pathogens and antimicrobial resistance genes in ventilator-associated pneumonia by metagenomic next-generation sequencing approach[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 923-936. DOI: 10.2147/IDR.S397755.
- [27] FENOLLAR F, RAOULT D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(Suppl 1): S7-S15. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.06.024.
- [28] BURGUETE SR, MASELLI DJ, FERNANDEZ JF, et al. Lung transplant infection[J]. Respirology, 2013, 18(1): 22-38. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02196.x.
- [29] CHEN H, YANG A, WU C, et al. Identification of a detection panel for post-transplant virus infection through integrated analysis of non-coding RNAs in peripheral blood[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2021, 49(1): 691-698. DOI: 10.1080/21691401.2021.2011304.
- [30] KOTLA SK, KADAMBI PV, HENDRICKS AR, et al. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle[J].

- Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(4): 587-593. DOI: 10.1093/ndt/gfz273.
- [31] BENNETT D, BERGANTINI L, FERRARA P, et al. Cytomegalovirus infection is associated with development of chronic lung allograft dysfunction[J]. *Lung*, 2022, 200(4): 513-522. DOI: 10.1007/s00408-022-00551-0.
- [32] PARIZE P, MUTH E, RICHAUD C, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(8): 574. e1-574. e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.006.
- [33] XI Y, ZHOU J, LIN Z, et al. Patients with infectious diseases undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit have better prognosis after receiving metagenomic next-generation sequencing assay[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 959-969. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.07.062.
- [34] PARASURAMAN R, SAMARAPUNGAVAN D, VENKAT KK. Updated principles and clinical caveats in the management of infection in renal transplant recipients[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2010, 24(2): 43-51. DOI: 10.1016/j.trre.2009.09.001.
- [35] BRUNE JE, DICKENMANN M, WEHMEIER C, et al. Swiss transplant cohort study. impact of different urinary tract infection phenotypes within the first year post-transplant on renal allograft outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(7): 1823-1833. DOI: 10.1111/ajt.17026.
- [36] VELIOGLU A, GUNERI G, ARIKAN H, et al. Incidence and risk factors for urinary tract infections in the first year after renal transplantation[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251036. DOI: 10.1371/journal.pone.0251036.
- [37] HOLLYER I, ISON MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(2): e12828. DOI: 10.1111/tid.12828.
- [38] DUAN W, YANG Y, ZHAO J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment of recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 901549. DOI: 10.3389/fpubh.2022.901549.
- [39] CHEN J, HE T, LI X, et al. Metagenomic next-generation sequencing in diagnosis of a case of pneumocystis jirovecii pneumonia in a kidney transplant recipient and literature review[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2829-2836. DOI: 10.2147/IDR.S257587.
- [40] JIANG J, BAI L, YANG W, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients: a retrospective study[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(3): 1733-1745. DOI: 10.1007/s40121-021-00482-y.
- [41] FOONG KS, MABAYOJE M, ALMAJALI A. Clinical impact of noninvasive plasma microbial cell-free deoxyribonucleic acid sequencing for the diagnosis and management of pneumocystis jirovecii pneumonia: a single-center retrospective study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(12): ofac652. DOI: 10.1093/ofid/ofac652.
- [42] TIAN X, DUAN W, ZHANG X, et al. Metagenomic next-generation sequencing reveals the profile of viral infections in kidney transplant recipients during the COVID-19 pandemic[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 888064. DOI: 10.3389/fpubh.2022.888064.
- [43] ZHANG F, CHEN J, HUANG H, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment guidance of pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9): 1933-1942. DOI: 10.1007/s10096-021-04254-x.
- [44] 卢建军, 刘大钺, 李恒爱, 等. 肝移植术后感染影响因素的临床研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(24): 3836-3840. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-186165.
- LU JJ, LIU DY, LI HA, et al. The clinical research progress on the risk factors of postoperative infections for patients after liver transplantation[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2018, 28(24): 3836-3840. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-186165.
- [45] ECHENIQUE IA, ISON MG. Update on donor-derived infections in liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(6): 575-585. DOI: 10.1002/lt.23640.
- [46] HUANG JF, MIAO Q, CHENG JW, et al. Metagenomic next-generation sequencing versus traditional laboratory methods for the diagnosis and treatment of infection in liver transplantation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 886359. DOI: 10.3389/fcimb.2022.886359.
- [47] PAREKH JR, GREENSTEIN S, SUDAN DL, et al. Beyond death and graft survival-variation in outcomes after liver transplant. results from the NSQIP transplant beta phase[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(7): 2108-2115. DOI: 10.1111/ajt.15357.
- [48] 段飞, 李学民, 段希斌, 等. 腹部手术后手术部位感染的影响因素分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(12): 1539-1546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220920-00537.
- DUAN F, LI XM, DUAN XB, et al. Influencing factors of surgical site infection after abdominal surgery[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(12): 1539-1546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220920-00537.
- [49] NATOLI RM, MARINOS DP, MONTALVO RN, et al. Poor agreement between next-generation DNA sequencing and bacterial cultures in orthopaedic trauma procedures[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104(6): 497-503. DOI: 10.2106/JBJS.21.00785.
- [50] GU W, MILLER S, CHIU CY. Clinical metagenomic

- next-generation sequencing for pathogen detection[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 319-338. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.
- [51] ZHANG N, MA L, DING W. The diagnostic value of blood next-generation sequencing in early surgical site infection after spine surgery[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 37-45. DOI: 10.2147/IJGM.S394255.
- [52] ZHAO D, GUO L, LIAN D, et al. Diagnostic value and clinical application of mngs for post-liver transplantation infection: a cross-sectional study with case reports[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 919363. DOI: 10.3389/fmicb.2022.919363.
- [53] NOSOTTI M, TARSIA P, MORLACCHI LC. Infections after lung transplantation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6): 3849-3868. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.204.
- [54] PARADA MT, ALBA A, SEPÚLVEDA C. Early and late infections in lung transplantation patients[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(1): 333-335. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.002.
- [55] 王文静, 李小杉, 钱婷, 等. 肺移植术后肺部感染的研究现状[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(8): 550-555. DOI:10.7507/1671-6205.202207080.
- WANG WJ, LI XS, QIAN T, et al. The present research status on pulmonary infections after lung transplantation[J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2022, 21(8): 550-555. DOI:10.7507/1671-6205.202207080.
- [56] LEN O, GAVALDÀ J, BLANES M, et al. Spanish research network for the study of infection in transplantation. donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(11): 2420-2425. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02397.x.
- [57] JOEAN O, WELTE T, GOTTLIEB J. Chest infections after lung transplantation[J]. *Chest*, 2022, 161(4): 937-948. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.014.
- [58] LEWANDOWSKA DW, SCHREIBER PW, SCHUURMANS MM, et al. Metagenomic sequencing complements routine diagnostics in identifying viral pathogens in lung transplant recipients with unknown etiology of respiratory infection[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177340. DOI: 10.1371/journal.pone.0177340.
- [59] QIAN W, SUN W, XIE S. Risk factors of wound infection after lung transplantation: a narrative review[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(6): 2268-2275. DOI: 10.21037/jtd-22-543.
- [60] BUNSOW E, LOS-ARCOS I, MARTIN-GÓMEZ MT, et al. Donor-derived bacterial infections in lung transplant recipients in the era of multidrug resistance[J]. *J Infect*, 2020, 80(2): 190-196. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.12.006.
- [61] LIAN QY, CHEN A, ZHANG JH, et al. High-throughput next-generation sequencing for identifying pathogens during early-stage post-lung transplantation[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 348. DOI: 10.1186/s12890-021-01723-z.
- [62] ZHANG XQ, LEI Y, TAN XL, et al. Optimization of early antimicrobial strategies for lung transplant recipients based on metagenomic next-generation sequencing[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 839698. DOI: 10.3389/fmicb.2022.839698.
- [63] CARUGATI M, ARIF S, SUDAN DL, et al. Epidemiology of surgical site infections after solid organ transplants in the period 2015-2019: a single-center retrospective cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(12): 3021-3030. DOI: 10.1111/ajt.17189.
- [64] SHIELDS RK, CLANCY CJ, MINCES LR, et al. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(8): 2137-2145. DOI: 10.1111/ajt.12292.
- [65] ZHOU Y, CAI J, WANG X, et al. Distribution and resistance of pathogens in infected patients within 1 year after heart transplantation[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103: 132-137. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.137.
- [66] GAYNOR JJ, KATO T, SELVAGGI G, et al. The importance of analyzing graft and patient survival by cause of failure: an example using pediatric small intestine transplant data[J]. *Transplantation*, 2006, 81(8): 1133-1140. DOI: 10.1097/01.tp.0000205754.58604.a8.
- [67] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会. 中国实体器官移植手术部位感染管理专家共识(2022版)[J]. *器官移植*, 2023, 14(1): 11-23, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.002.
- Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on the management of surgical site infection in solid organ transplantation (2022 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(1): 11-23, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.002.
- [68] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.08.005.
- HE DH, LIU M, CHEN QM, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the etiological detection in patients with severe pneumonia[J]. *J Pract Med*, 2023, 39(8): 948-952. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.08.005.

(收稿日期: 2023-11-01)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)