

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240117.1003.002\(2024-01-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240117.1003.002(2024-01-17))

超声支气管镜联合 mNGS 在吸收消散不佳肺炎病因诊断中的应用*

赵启全, 莫兰英[△]

(重庆医科大学附属大足医院/重庆市大足区人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆 402360)

[摘要] **目的** 探究超声支气管镜联合宏基因组二代测序技术(mNGS)在确定吸收消散不佳肺炎病因方面的临床价值。**方法** 回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 2 月该院吸收消散不佳肺炎患者的临床资料,其中 73 例患者接受超声支气管镜引导下的经支气管针吸活检(EBUS-TBNA),36 例患者接受经超声支气管镜下经引导鞘管肺活检术(EBUS-GS-TBLB)。分析患者病因分布及检查相关并发症发生情况。**结果** 所有患者经超声支气管镜联合 mNGS 检查显示:良性病变占 33.03%,主要为慢性炎症(9.17%)和感染性疾病(20.18%),结核为主要感染性疾病病因(7.34%);恶性病变占 57.80%,主要为腺癌(28.44%);诊断阳性率为 90.83%,未能明确诊断占 9.17%。EBUS-TBNA 联合 mNGS 与 EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS 检查患者诊断阳性率无明显差异(94.52% vs. 83.33%, $P > 0.05$),少量出血、缺氧、气胸、复苏延迟等并发症发生率亦无明显差异($P > 0.05$),所有患者未见纵隔气肿、大血管损伤、休克、死亡等严重并发症。**结论** 超声支气管镜联合 mNGS 在诊断吸收消散不佳肺炎的病因方面具有诊断阳性率较高、并发症少等特点,有助于帮助临床医师尽早明确诊断,可能成为近年来呼吸系统疾病诊断的新方法。

[关键词] 超声支气管镜;宏基因组二代测序技术;吸收消散不佳肺炎;病原体

[中图分类号] R445.1;R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0193-05

The application of ultrasound bronchoscopy combined with mNGS in the etiological diagnosis of pneumonia with poor absorption and dissipation*

ZHAO Qiquan, MO Lanying[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University/The People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of ultrasound bronchoscopy combined with metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the etiological diagnosis of pneumonia with poor absorption and dissipation. **Methods** The clinical data of the patients with pneumonia with poor absorption and dissipation in this hospital from January 2022 to February 2023 were retrospectively collected. Among them, 73 cases received the endobronchial ultrasound guided tranbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and 36 cases received endobronchial ultrasound transbronchial lung biopsy using guide sheath (EBUS-GS-TBLB). The distribution of causes and incidence of examination related complications were analysed. **Results** The results of ultrasound bronchoscopy combined with mNGS examination showed that the benign lesions accounted for 33.03%, mainly chronic inflammation (9.17%) and infectious disease (20.18%), and tuberculosis was the main cause of infectious diseases (7.34%). The malignant lesions accounted for 57.80%, mainly adenocarcinoma (28.44%). The diagnostic positive rate was 90.83%, and no definite diagnosis accounted for 9.17%. There was no statistically significant difference in the diagnostic positive rate between the patients receiving EBUS-TBNA combined with mNGS examination and the patients receiving EBUS-GS-TBLB combined with mNGS examination (94.52% vs. 83.33%, $P > 0.05$), and there was no statistically significant difference in the incidence rates of complications such as less bleeding, anoxia, pneumothorax and delayed resuscitation. No serious

complications such as mediastinal emphysema, large vessel injury, shock and death were observed in all patients. **Conclusion** Ultrasound bronchoscopy combined with mNGS has the characteristics of high diagnostic positive rate and few complications in the etiological diagnosis of pneumonia with poor absorption and dissipation. It can help clinical physicians clarify the diagnosis as soon as possible, and may become a new method for diagnosing respiratory system diseases in recent years.

[Key words] endobronchial ultra sound; metagenomic next generation sequencing; pneumonia with poor absorption and dissipation; pathogen

吸收消散不佳肺炎是指在肺炎治疗后,肺部病灶的吸收和消散仍未达到预期,导致病情未能完全缓解的现象,这种现象可能由感染性或非感染性病因引起,需要依赖相应的检查来确定病因。既往对于吸收消散不佳肺炎患者通常选择持续监测,但不能及时明确病因,可能产生各种问题:若病因为感染性疾病,可能导致治疗过程延长、病情反复发作,留下结构性损伤或功能障碍,甚至在极端情况下发展为感染性休克,危及生命;若病因是非感染性疾病,可能导致疾病进程持续,继发感染,或肿瘤细胞扩散,从而错过最佳治疗时间^[1]。近年来,超声支气管镜在诊断肺部和纵隔病变中得到了广泛应用,并展现出了重要的临床价值。与此同时,宏基因组二代测序技术(metagenomic next generation sequencing, mNGS)发展成熟,实现了人源和病原体核酸的相对定量检测,成为了一种极具价值的新型诊断技术^[2-3]。但目前国内外缺乏研究明确阐述超声支气管镜联合 mNGS 的临床诊断价值。本研究回顾性分析行超声支气管镜联合 mNGS 检查吸收消散不佳肺炎患者的临床资料,分析其病因分布,以确定超声支气管镜联合 mNGS 在早期诊断吸收消散不佳肺炎的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2022 年 1 月至 2023 年 2 月本院收治的初诊肺炎,经积极抗感染治疗后的肺部病灶仍吸收消散不佳(吸收消散不佳肺炎)的患者 109 例。纳入标准:(1)经影像学检查发现肺部或纵隔处存在可疑病灶,经常规抗感染治疗无效;(2)签署知情同意书;(3)无电子支气管镜检查禁忌证。排除标准:(1)无法耐受常规电子支气管镜检查者;(2)配合度较低或合并精神疾病者;(3)存在严重心肺功能障碍者;(4)存在活动性出血者;(5)存在血小板功能异常或凝血功能障碍者;(6)临床资料不完整者。纳入患者中 73 例行超声支气管镜引导下的经支气管针吸活检术(endobronchial ultrasound guided tranbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA),男 53 例,女 20 例,年龄(60.0±11.7)岁;36 例行经超声支气管下经引导鞘管

肺活检术(endobronchial ultrasound transbronchial lung biopsy using guide sheath, EBUS-GS-TBLB),男 28 例,女 8 例,年龄(62.0±6.5)岁。两种检查方式患者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核通过,所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 胸部影像学判读

由 1 名高年资呼吸科医师和 1 名影像科医师分别判读患者的胸部高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)或增强 CT。

1.2.2 检查方法

超声支气管镜检查采用凸式探头 EBUS(convex probe EBUS, CP-EBUS)、径向探头 EBUS(radial probe EBUS, RP-EBUS)及一次性专用穿刺活检针,结合患者影像学特点采用 EBUS-GS-TBLB 或 EBUS-TBNA 联合 mNGS 检查。术前准备均按常规支气管镜检查的术前要求进行,操作严格遵守《成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019 年版)》^[4]执行。

1.2.3 临床诊断标准

(1)恶性肿瘤:病理检查中发现相应的肿瘤细胞,或通过病理组织学检查确诊。(2)感染性疾病:以 mNGS 检查明确病原学依据,并结合病理检查排除肿瘤性疾病确诊。(3)结核感染:病理检查可见伴有干酪样坏死的上皮样结节,或存在抗酸杆菌或结核分枝杆菌片段核酸阳性即可确诊。(4)结节病:病理诊断观察到上皮样结节、多形核巨细胞或非干酪样坏死性肉芽肿,同时肺泡灌洗液细胞学分类和 T 淋巴细胞亚群检测结果支持结节病的诊断。(5)其他良性疾病:主要为反应性淋巴细胞增生或慢性炎症,需要排除其他疾病,半年后复查胸部 CT,若发现病灶缩小或无变化,即可确定诊断。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断结果

109 例患者经超声支气管镜联合 mNGS 检查结果显示:良性病变 36 例(占 33.03%),恶性病变 63 例(占 57.80%),未能明确诊断 10 例(占 9.17%),诊断阳性率为 90.83%;腺癌(28.44%)为主要恶性病变,慢性炎症(9.17%)和感染性疾病(20.18%)为主要良性病变;结核(7.33%)为主要感染性疾病,见表 1。EBUS-TBNA 联合 mNGS 与 EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS 检测的诊断阳性率无明显差异($P > 0.05$)。EBUS-TBNA 联合 mNGS 与 EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS 检测患者结核感染和其他感染的诊断阳性率有明显差异($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两种超声支气管镜联合 mNGS 检查的并发症发生情况

所有患者穿刺部位少量出血;6 例出现短暂性缺氧;2 例出现少许气胸,经吸氧治疗后均痊愈;2 例因合并重度慢性阻塞性肺疾病出现复苏延迟;未见纵隔气肿、大血管损伤、休克、死亡等严重并发症。EBUS-

TBNA 联合 mNGS 与 EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS 检查的缺氧、气胸及复苏延迟等并发症发生率均无明显差异($P > 0.05$),见表 3。

表 1 超声支气管镜联合 mNGS 诊断结果($n=109$)

诊断结果	<i>n</i>	百分比(%)
良性病变		
结核	8	7.33
其他感染	14	12.84
慢性炎症	10	9.17
结节病	4	3.67
恶性病变		
鳞癌	8	7.34
腺癌	31	28.44
小细胞癌	14	12.84
神经内分泌癌	1	0.92
非小细胞癌	5	4.59
淋巴瘤	4	3.67
未能明确诊断	10	9.17
合计	109	100.00

表 2 不同超声支气管镜联合 mNGS 的诊断结果[$n(\%)$]

检查方式	<i>n</i>	诊断结果				感染性疾病诊断结果		
		恶性	良性	其他	诊断阳性率	结核	其他感染	非感染
EBUS-TBNA 联合 mNGS	73	47(64.38)	22(30.14)	4(5.48)	69(94.52)	2(2.74)	4(5.48)	67(91.78)
EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS	36	16(44.44)	14(38.89)	6(16.67)	30(83.33)	6(16.67)	10(27.78)	20(55.56)
χ^2					4.975	4.981	8.810	17.455
<i>P</i>					0.121	0.026	0.003	2.941

表 3 不同超声支气管镜联合 mNGS 检查并发症发生情况[$n(\%)$]

检查方式	<i>n</i>	缺氧	气胸	复苏延迟
EBUS-TBNA 联合 mNGS	73	4(5.47)	0	2(2.74)
EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS	36	2(5.56)	2(5.56)	0
χ^2		0.185	1.623	0.059
<i>P</i>		0.667	0.203	0.808

3 讨论

超声支气管镜是一种利用超声使气道壁、肺及纵隔内结构显影的支气管镜检查技术,具有方便、有效、创伤小、安全的特点,目前临床应用广泛^[5-8]。20 世纪 90 年代支气管内超声应用于支气管疾病,超声支气管镜将微小超声探头引入支气管镜,通过超声获得实时图像,能够有效辨别病灶与周围组织、血管,有效提高了纵隔疾病和肺外周疾病的诊断率,且降低了手术风险。目前超声支气管镜分为 CP-EBUS 和 RP-EBUS。

CP-EBUS 可在平行于支气管镜长轴的平面中显示相同结构,可用于纵隔淋巴结穿刺活检,也就是临床常用的 EBUS-TBNA,主要适用于纵隔淋巴结肿大等以纵隔病变为主的患者的患者。RP-EBUS 可详细显示气道壁及周围结构的 360° 高清图像,用于显影外周肺部阴影,并可协助支气管镜检查者完成经支气管活检,也就是临床常用的 EBUS-GS-TBLB,主要适用于肺外周病变为主的患者的患者。在临床实践中,越来越多的吸收消散不佳肺炎病因未能明确,虽然通过常规超声支气管镜检查可明确大部分的恶性肿瘤和良性肉芽肿疾病,但仍有较多感染性疾病未能明确,甚至被误诊为肿瘤,导致治疗效果欠佳。在标本获取方面,超声支气管镜检查具有优势,可实时直观地观察肺部病灶并获得组织标本,从而更准确地诊断肺部病变,而 mNGS 则可以检测到病原体 DNA,更有助于诊断感染性疾病^[9-10]。作者考虑将超声支气管镜与 mNGS 联合检查可能有助于提高吸收消散不佳肺炎患者感

染性或非感染性病因的确诊率。

EBUS-TBNA 可通过穿刺纵隔和肺门转移的淋巴结来诊断肺部肿瘤,也可直接穿刺气管旁肿块进行诊断,其对肺门和纵隔淋巴结取样优于纵隔镜^[11-12]。EBUS-TBNA 对呼吸系统疾病特别是纵隔肿块的早期诊断具有高效性、安全性好、并发症少等特点,成为近年来诊断呼吸系统疾病的新技术^[13-17]。有报道显示,EBUS-TBNA 对纵隔或肺门淋巴结肿大的诊断灵敏度为 94%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%;对肺部周围肿瘤的诊断灵敏度为 82%~94%,且无明显并发症^[18-21]。ASANO 等^[22]研究显示,EBUS-TBNA 诊断肺癌的灵敏度为 79%,特异度为 100%。ORTAKOYLU 等^[23]研究显示,EBUS-TBNA 对良性肉芽肿性疾病的诊断准确率为 83%,对恶性疾病为 77%。另外 EBUS-TBNA 在肺癌分期、结节病诊断、肺结核诊断方面也具有广泛的应用^[24]。在肺周围型病变诊断中,EBUS-GS-TBLB 的诊断价值较高,且具备良好的安全性^[25-29]。研究显示,EBUS-GS-TBLB 的诊断灵敏度受超声探头位置的影响,若探头位于病灶内,检出阳性率为 68%~92%;若病灶毗邻探头,检出阳性率为 42%~61%;若探头位于病灶外,检出阳性率仅 4%^[30]。EBUS-GS-TBLB 对肺恶性肿瘤的诊断率为 83.3%,良性疾病的诊断率为 56.7%^[31]。林武强等^[25]研究显示,在肺周围型病变诊断中,应用 EBUS-GS-TBLB 的诊断阳性率较 CT 引导下经皮肺穿刺提高(85.00% vs. 62.50%),并且并发症发生率降低(7.50% vs. 25.00%)。

吸收消散不佳肺炎是临床常见的一种疾病状态,本研究中其病因以恶性肿瘤性疾病为主(占 57.80%),其次为良性病变(占 33.03%),且主要为慢性炎症(9.17%)和感染性疾病(20.18%)。在感染性疾病中,EBUS-TBNA 联合 mNGS 检查与 EBUS-GS-TBLB 联合 mNGS 检查患者结核感染、其他感染的诊断阳性率有明显差异($P < 0.05$),可能与结核、细菌、真菌等感染性疾病主要病变位置多见于肺的外周有关,需要更多的临床研究数据来评估其差异性。同时,本研究也发现超声支气管镜联合 mNGS 的诊断阳性率为 90.83%,并发症以少量出血、缺氧、气胸等为主,未见纵隔气肿、大血管损伤、休克、死亡等严重并发症,是一种安全有效的检查方法。

综上所述,超声支气管镜联合 mNGS 是吸收消散不佳肺炎病因诊断的有效方法,诊断率较高、并发症少,有助于帮助临床医师尽早明确诊断,可能成为近年来呼吸系统疾病诊断的新方法。但超声支气管镜联合 mNGS 仍存在局限性和挑战:(1)超声支气管

镜技术依赖于操作者的技能,操作不当可能导致检查效果不佳或造成患者不适;(2)超声支气管镜对某些肺部病灶的检查可能存在困难,如在肺部病灶位置较深或结构较复杂的情况下标本获取困难;(3)mNGS 依赖于标本的质量和取样量,取样不足或标本质量不高可能导致结果不准确;(4)mNGS 需要高级设备和专业人员,并且对某些未知病原体的检测可能存在困难。本文尚存在一定的不足之处,受条件限制未能对比分析常规支气管镜检查的有效性和安全性,且样本量较小可能导致结果存在偏倚,下一步工作中将扩大样本量进一步明确超声支气管镜联合 mNGS 的诊断效能。

参考文献

- [1] 朱龙有. EBUS-GS 引导下经支气管肺活检术在肺外周病灶中的临床应用价值[J]. 中国社区医师, 2014, 30(36): 170-171.
- [2] 陈梨, 张丽琴, 谢超. NGS 在感染性疾病诊断中的临床应用[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(12): 940-943.
- [3] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 107-120.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组. 成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(8): 573-590.
- [5] 李梅燕, 钟永辉, 宋燕芹, 等. 超声小探头引导下经支气管镜检查对肺外周病变的诊断价值[J]. 海南医学, 2021, 32(14): 1850-1853.
- [6] 吴洪, 吴俊沛, 吴思瑶. 支气管镜径向超声、ROSE 联合支气管镜下肺活检在肺外周病变诊断中的价值[J]. 西藏医药, 2023, 44(2): 25-27.
- [7] 贺赞, 董月华, 覃姗姗, 等. 超声支气管镜引导下的经支气管针吸活检术的应用与临床观察[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(8): 1411-1414.
- [8] 杨会珍, 张群成, 张晓菊. 超声支气管镜引导的经支气管针吸活检术临床应用进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2021, 2(3): 267-272.
- [9] 陈素婷, 杨剑, 董利民, 等. 宏基因组 NGS 技术在不明原因肺部感染诊断中的应用效能[J]. 中国当

- 代医药,2023,30(15):41-44.
- [10] CHEN H,BAI X,GAO Y,et al. Profile of bacteria with ARGs among real-world samples from ICU admission patients with pulmonary infection revealed by metagenomic NGS[J]. Infect Drug Resist,2021,14:4993-5004.
- [11] TERTEMIZ K C,ALPAYDIN A O,KARACAM V. The role of endobronchial ultrasonography for mediastinal lymphadenopathy in cases with extrathoracic malignancy[J]. Surg Endosc,2017,31(7):2829-2836.
- [12] DIVISI D,ZACCAGNA G,BARONE M,et al. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS/TBNA): a diagnostic challenge for mediastinal lesions[J]. Ann Transl Med,2018,6(5):92.
- [13] 杨燕,徐大敏,王浩凌. 超声支气管镜引导下经支气管针吸活检术在肺疾病中的早期诊断研究[J]. 重庆医学,2015,44(30):4219-4221.
- [14] 蒋新成. EBUS-TBNA 活检针的研究进展[J]. 重庆医学,2021,50(12):2137-2142.
- [15] 张亚肖,甄强,赵晓建,等. 超声支气管镜引导下针吸活检纵隔淋巴结诊断率影响因素分析[J]. 临床肺科杂志,2021,26(10):1535-1538.
- [16] 柳慧,韩建京,边媛媛,等. 超声支气管镜下行针吸活检术在临床中的初步应用[J]. 河北医科大学学报,2014,35(5):604-606.
- [17] 刘宜根,陈焕,王志国,等. 超声支气管镜在肺门及纵隔病变诊断中的应用价值分析[J]. 川北医学院学报,2023,38(1):84-87.
- [18] SIMON M,POP B,TOMA I L,et al. The use of EBUS-TBNA and ROSE in the diagnosis of lung cancer [J]. Rom J Morphol Embryol,2017,58(1):79-87.
- [19] HERTH F J,KRASNIK M,VILMANN P. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer[J]. Endoscopy,2006,38(Suppl. 1):101-105.
- [20] TOURNOY K G,RINTOUL R C,VAN MEE- RBEECK J P,et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy[J]. Lung Cancer,2009,63(1):45-49.
- [21] NAKAJIMA T,YASUFUKU K,FUJIWARA T,et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions[J]. J Thorac Oncol,2008,3(9):985-988.
- [22] ASANO F,AOE M,OHSAKI Y,et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy[J]. Respir Res,2013,14(1):50.
- [23] ORTAKOYLU M G,ILIAZ S,BAHADIR A,et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in various lung diseases[J]. J Bras Pneumol,2015,41(5):410-414.
- [24] 刘宇. EBUS-TBNA 检出率的影响因素及其在肺癌诊断中的价值[D]. 郑州:郑州大学,2020.
- [25] 林武强,邢佳鹏,林岱敏. 超声支气管镜引导下经支气管肺活检术对肺周围型病变的诊断价值[J]. 中国医药科学,2022,12(18):152-155.
- [26] 何凤珍. 经支气管超声引导鞘管引导下经支气管肺活检术对肺周围性病变诊断的应用价值[D]. 兰州:兰州大学,2018.
- [27] 刘颖,张业,颜晶晶,等. 虚拟导航下经引导鞘超声支气管镜对周围型肺癌的诊断价值研究[J]. 循证医学,2021,21(3):155-161.
- [28] 周基安,郑宇,陈惟隽,等. 外周超声支气管镜联合虚拟支气管镜引导下经肺活检对老年外周肺部结节的诊断价值[J]. 老年医学与保健,2021,27(4):724-726.
- [29] 蒋瑶娜,李亚清. 超声支气管镜在外周肺部病变诊断中应用的研究进展[J]. 江苏医药,2022,48(3):316-319.
- [30] ZHANG L,WU H,WANG G. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath technique for diagnosis of peripheral pulmonary lesions [J]. Endosc Ultrasound,2017,6(5):292-299.
- [31] 孙洪岩,齐保龙. 超声支气管镜在肺部及纵隔病变临床应用进展[J]. 临床肺科杂志,2019,24(1):163-166.

(收稿日期:2023-06-25 修回日期:2023-09-26)

(编辑:冯 甜)