

# 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识

中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组

通信作者:赵钢,西北大学医学院,西安 710069, Email: zhaogang@nah.edu.cn; 王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科 100730, Email: wangjwcq@163.com; 关鸿志,中国医学科学院北京协和医院神经科 100730, Email: pumchghz@126.com

**【摘要】** 宏基因组学第二代测序能够非靶向地检测临床标本中的病原体核酸,在中枢神经系统感染性疾病的病原体诊断方面,已逐步应用于临床。为推进脑脊液宏基因组学第二代测序的合理应用,中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组基于国内外研究成果与专家经验,组织撰写了该共识。

**【关键词】** 脑炎; 脑膜炎; 诊断; 脑脊液; 宏基因组学第二代测序

## Expert consensus on clinical application of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid in the diagnosis of infectious diseases of the central nervous system

Chinese Society of Infectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology

Corresponding authors: Zhao Gang, Northwest University School of Medicine, Xi'an 710069, China, Email: zhaogang@nah.edu.cn; Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Guan Hongzhi, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchghz@126.com

**【Abstract】** Metagenomic next-generation sequencing (mNGS), a new technique for pathogen identification, is increasingly used for the clinical diagnosis of infectious diseases of the central nervous system. Based on the previous studies and expert opinions, the Chinese Society of Infectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology developed this consensus to standardize the clinical application of mNGS of cerebrospinal fluid.

**【Key words】** Encephalitis; Meningitis; Diagnosis; Cerebrospinal fluid; Metagenomic next-generation sequencing

**Conflicts of interest:** None declared

宏基因组学第二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 可以非靶向地检测临床标本中存在的细菌、真菌、病毒和寄生虫等病原体的核酸。在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染性疾病的病原体诊断方面, 脑脊

液 mNGS 技术已逐步应用于临床<sup>[1-2]</sup>。但是, 由于 mNGS 技术的检测流程较复杂, 涉及标本采集和管理、核酸提取、文库制备、测序、数据分析、质控等过程, 检测结果易受到多方面因素的影响, 而对检测报告的解读也需要依赖临床医生的经验与判

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532

收稿日期 2021-07-30 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(12): 1234-1240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532.



断<sup>[3-4]</sup>。为推进脑脊液 mNGS 的合理应用,基于国内外研究成果与专家经验,中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组组织撰写了《中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识》。

### 一、mNGS 的应用概况

2014 年,国际上开始报告使用 mNGS 诊断神经感染病例<sup>[1]</sup>。2015 年以来,脑脊液 mNGS 在国内逐渐应用于神经系统感染性疾病的诊断<sup>[2]</sup>。此后,国内外开展了一系列队列研究<sup>[5-9]</sup>,报告脑脊液 mNGS 检出致病病原体的比例为 15.7%~57.0%;在神经感染病例中,mNGS 与传统病原学技术同时阳性的比例为 22.5%~52.6%;此外,一项非前瞻性研究结果显示,脑脊液 mNGS 在脑炎与脑膜炎诊断中的敏感度为 73%,特异度为 99%<sup>[10]</sup>;充分说明了脑脊液 mNGS 对 CNS 感染性疾病病原诊断的实用性。我国在使用 mNGS 诊断神经感染的技术进展上与世界同步<sup>[11]</sup>。

### 二、临床适应证和送检时机

#### (一)脑脊液 mNGS 适应证

脑脊液 mNGS 主要适用于怀疑 CNS 感染性疾病患者的致病性病原体鉴定,包括病因未明的脑炎、脑膜炎(包括脑炎与脑膜炎叠加的脑膜脑炎)和脑脓肿等疾病的患者。

#### (二)脑脊液 mNGS 送检时机

1. 对于社区获得性急性脑炎和脑膜炎,非重症患者一般可以先开展脑脊液传统微生物学检查,仍不能明确病因时再送检脑脊液 mNGS;必要时在首次留取脑脊液时预先将 2~5 ml 脑脊液标本保存于 -20 °C 冰箱,若经过脑脊液传统微生物学检查在 3 d 内未获得明确的病原学证据且经验性抗感染治疗无效,建议对预留的脑脊液标本进行 mNGS 检测。对重症患者建议首次脑脊液检查即送检 mNGS;对于高度怀疑新发病原体<sup>[12-13]</sup>、罕见病原体感染,而临床缺乏其他可及的检测方法时,建议首次脑脊液检查即送检脑脊液 mNGS。对于医院获得性急性脑炎和脑膜炎,若经过包括脑脊液传统微生物学检查在内的系统性检查(影像学检查、实验室检查)仍未能明确病因,且患者接受经验性治疗后无显著好转,建议复查脑脊液,并送检 mNGS。

2. 对于病因不明的慢性 CNS 感染性疾病患者,例如病因未明的慢性脑膜炎患者,首选脑脊液 mNGS 进行检测<sup>[14-15]</sup>。

3. 对于原发性免疫缺陷、粒细胞缺乏、艾滋病、

服用免疫抑制剂等免疫功能缺陷的患者,由于病情复杂、进展快、潜在的病原体种类繁多、存在新发病原体可能,建议首次脑脊液检查即送检 mNGS<sup>[16-17]</sup>。

4. 临床怀疑 CNS 感染患者的标本一般送检病原微生物 DNA 检测;若临床高度怀疑 RNA 病毒感染,例如不明原因的基底节脑炎,则需要加送病原微生物 RNA 检测,但 RNA 病毒的脑脊液 mNGS 阳性率较低<sup>[14]</sup>。

**推荐意见:**对于病因不明、经验治疗效果不佳、重症、免疫缺陷(抑制)的脑炎、脑膜炎和脑脓肿患者,建议送检脑脊液 mNGS。

### 三、标本的管理、检测、报告及实验室质控

标本的质量直接影响检测结果及其同临床诊断的符合度,是 mNGS 病原学诊断的关键因素。标本管理相关的标准操作程序和标本采集手册应该由实验室工作人员和临床医生共同讨论确定。

#### (一)标本类型

本共识主要基于脑脊液标本。在脑脊液标本检测结果不能辅助诊断或者不能获得脑脊液标本,但是又高度怀疑 CNS 感染时,建议采集脑组织活组织检查(活检)标本或者血液标本送检,具体送检流程可以咨询检测机构。

#### (二)标本信息

送检标本应有送检申请表,填写受检者信息,包括标本唯一性编码、采样日期、采样时间、患者个人基本信息、标本组织类型、采样单位和临床资料等。收集标本的容器上应注明患者的唯一信息,通常可包括检测编码、受检者的姓名、送检科室和住院号等信息。医护人员在采样前需仔细核对患者信息。

#### (三)知情同意

标本采集前主管医生应向患者或其监护人或者委托人告知所检测项目的目的、总体阳性率、优点和局限性(有限的特异度与敏感度,可能出现假阳性或假阴性结果)、费用(包括是否为自费)、预期报告时间、剩余标本的去向及保存时间、临检标本是否可匿名用于科研项目等,并告知 mNGS 以外的其他可选检验项目,以获得知情同意。在整个流程中,要注意保护患者的个人隐私。

#### (四)标本采集

脑脊液标本采集可以按照临床腰椎穿刺常规操作方法。为减少标本采集时的微生物污染,应使用严格的无菌技术,采集脑脊液时要充分消毒穿刺点及周围皮肤<sup>[18]</sup>。尽量避免脑脊液标本中混



入血液。建议送检第 2 管或者第 2 管之后的标本,送检量 2~5 ml,送检前尽量减少对标本的额外分装<sup>[18]</sup>。

#### (五)标本保存和运输

标本保存管应无菌、无消毒剂及防腐剂、无污染、密封性好、材质透明以便于观察。标本采集后需要采用冷链运输;采集后 4 h 内开始检测的标本在 2~8 ℃ 保存和运输;间隔时间长于 4 h 短于 1 周的标本在 -20 ℃ 以下保存,干冰运输;间隔时间长于 1 周的标本建议低于 -70 ℃ 保存;标本应避免反复冻融,运输时避免剧烈震动<sup>[18-19]</sup>。标本采集后应及时送检,转运标本时,应按照国家有关生物安全标准标识、包装标本,运送过程符合生物安全规范的要求,严防外部微生物污染标本,同时要防止标本内容物泄漏污染环境。

**推荐意见:**用于脑脊液 mNGS 的脑脊液标本需要无菌获取,冷链运输,避免污染。

#### (六)检测与报告

1. 脑脊液 mNGS 检测过程包括标本处理、核酸提取、文库制备、上机测序、数据处理、序列比对、人源序列去除、微生物注释和报告<sup>[3]</sup>。整个检测体系应该有完整的质量控制方案和参数,用于比对和注释的病原微生物数据库应该尽量完整、精确并定期更新,并需要对检测流程的分析性能进行确认,以保证检测报告的准确性<sup>[10, 20-22]</sup>。

2. mNGS 病原检测报告需要符合《医疗机构临床实验室管理办法(卫医发[2006]73号)》和《医学检验实验室基本标准和管理规范(试行)国卫医发[2016]37号》对检测报告的要求,列出患者信息、标本信息、检测方法、检测范围、结果、检测机构与报告人信息等内容。检测报告需要有严格的发放和审核流程,以确保报告的及时、有效、正确和完整。

3. 报告应该列出微生物的特异性序列数,在此基础上建议列出基因组覆盖度、相对丰度等指标,或者列出综合多种指标的参数并加以解释(例如置信度)。特异性序列是指唯一匹配到某种微生物基因组的核苷酸序列,其检出数量会受到微生物基因组大小、测序策略、标本中微生物载量及其核酸提取难易程度、标本中的人源核酸比例等因素的影响。

4. 报告的微生物应该是符合阳性判断标准(即高于报告阈值)的微生物,具体的阳性判断标准难以统一,可以在确定测序平台、检测流程、数据库和生物信息分析方法后进行设置。

#### (七)实验室质控

mNGS 检测主要包括实验操作与生物信息学分析两部分。实验室应建立室内标准作业程序(standard operating procedure)及质量管理体系,并定期参加室间质评与能力验证,并有持续的质量保证和改进计划<sup>[23-24]</sup>。

#### 四、报告的临床解读

临床需要综合流行病学史、临床表现、影像学、脑脊液学与血清学等检查结果,对脑脊液 mNGS 检测报告进行解读,尽量充分利用传统的微生物鉴定方法验证 mNGS 结果。阳性结果解读需要关注:微生物是否具有人类神经系统侵袭性(嗜神经性)的生物学特征,患者临床表现是否和微生物的致病特性一致,报告微生物是否和其他病原学检查结果一致。

#### (一)阳性结果的解读

1. 报告的微生物具有神经侵袭性,且与临床经验诊断相一致,可初步确定其为责任病原体;脑脊液 mNGS 检测到肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、单纯疱疹病毒(HSV)1 型、HSV2 型、水痘-带状疱疹病毒等病原体时多属于这种情况<sup>[2, 25]</sup>。

2. 报告的微生物和传统微生物检查结果一致,表明其在样本中存在,报告微生物是责任病原体的可能性很大。

3. 当脑脊液中检出非人体定植菌且环境中不常见的微生物(例如单核细胞增生性李斯特菌<sup>[26]</sup>、猪带绦虫<sup>[27-29]</sup>、广州管圆线虫<sup>[30-32]</sup>、阿米巴<sup>[33-34]</sup>等)时,有可能是责任病原体,因此阳性报告就应该考虑其致病可能。

4. 某些微生物(例如结核分枝杆菌、诺卡菌、某些真菌)的生长特点和结构特点导致其核酸提取的难度较大,检出的特异性序列数可能少,因此,阳性报告就应该考虑其致病可能<sup>[35-40]</sup>;例如,结核分枝杆菌的特异性序列数可以低至 1 个<sup>[37]</sup>,隐球菌的特异性序列数可以低至 1~2 个<sup>[35, 38]</sup>,白色念珠菌的特异性序列数可以低至 6 个<sup>[7]</sup>,单核细胞增生性李斯特菌可以低至 8 个<sup>[41]</sup>,诺卡菌可以低至 12 个<sup>[36]</sup>。

5. 部分 DNA 病毒可在 CNS 潜伏,阳性结果需要综合临床病情来判断其是潜伏感染、病毒携带状态还是活动性感染。例如:脑脊液 EB 病毒核酸阳性,可以见于潜伏感染、活动性感染、EB 病毒相关淋巴细胞增殖性疾病以及 EB 病毒感染相关神经免疫性病<sup>[42-45]</sup>。

6. mNGS 检测出阳性微生物但是传统微生物检

查结果阴性时,需要根据检出微生物致病特性,结合临床综合评估其致病可能。

7. 报告微生物有可能来源于环境污染或者腰椎穿刺点附近皮肤定植,不同的患者和就诊场所其微生物种类不同,临床医生可以和检测机构沟通确定各自的背景微生物,但是,在人体免疫功能受损时,某些定植微生物也可能是致病菌。

8. 若同一患者的同类标本多次送检,在检测条件一致的情况下,同一种微生物序列数的变化可以辅助判断疗效<sup>[31, 44]</sup>。

9. 对于免疫功能缺陷的患者,易发生 CNS 机会性感染(JC 病毒、CMV、隐球菌、弓形虫等)<sup>[46-48]</sup>,且临床表现不典型,要高度重视报告微生物的致病可能。

## (二) 阴性结果的解读

阴性结果表明所有检测到的微生物都不符合阳性判断标准,如果临床医生经过综合评估,对结果存疑时,可以参考低于检测阈值的微生物。

1. 脑脊液 mNGS 阴性结果不能完全排除 CNS 感染性疾病;当脑脊液 mNGS 检测结果为阴性时,首先排除因标本采集、运输和保存不当而造成的假阴性,如果临床仍怀疑 CNS 感染性疾病,可复查传统病原学检测,或者扩大病原体鉴别诊断的范围,尤其是对 mNGS 检测相对不敏感的病原体(如结核分枝杆菌和乙型脑炎病毒等),必要时再次送检 mNGS,可考虑送检独立第三方检测机构。

2. 脑脊液微生物 DNA 检测结果为阴性时需要考虑 RNA 病毒感染的可能,例如流行性乙型脑炎和新型布尼亚病毒脑炎等,建议送检脑脊液微生物 RNA 检测,并送检 RNA 病毒相关的抗体检测和 PCR 检测。

3. 脑脊液 mNGS 结果为阴性时,临床应关注非感染性病因的可能性,包括自身免疫性脑炎、肿瘤、CNS 血管性疾病等,进一步完成相关检查与鉴别诊断。

4. 若患者近期内曾有 mNGS 检测阳性结果,在综合临床病情的基础上,同种标本相同病原体的复检阴性结果可能提示临床治疗有效<sup>[7, 40, 49]</sup>。

## (三) 脑脊液 mNGS 检测后的临床应对措施

1. 对于确定的责任病原体,则展开针对性的目标治疗,如果已有经验性抗感染治疗用药,责任病原体和预期判断不同的则更换药物或者停药,和预期判断一致的则可以继续相关治疗或降阶梯治疗;后续治疗如果效果差,需要考虑病原体耐药、基础

疾病、药物剂量等原因。

2. 临床怀疑 mNGS 为假阳性结果时,则需要根据不同病原体鉴定的具体方法,选用一代测序、抗体或者抗原血清学检测、培养、脑脊液细胞学和脑活检病原体染色等技术,进行进一步验证;对于检出的罕见微生物,需要查阅文献,从各方面综合判断证实其致病性;仍不能验证或者排除的,可以进行诊断性治疗。

3. 对于 mNGS 首次在人体标本中检测到的动物源性微生物,要高度重视其作为人类新发 CNS 感染性疾病病原体的可能,综合临床流行病学调查、临床表现、病原学验证(核酸检测、抗原抗体检测、病理学检查、病原分离培养、动物接种等)等结果来判断,必要时需要上报疾病预防控制中心等管理部门。

4. 如果 mNGS 检测结果阴性,但检测之前的经验性抗感染治疗有效,则不能因为 mNGS 阴性结果而终止有效的经验性抗感染治疗。

5. 对于 mNGS 检测结果和临床表现不符合的患者,需要评估患者的免疫功能是否受损,送检外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白等,协助判断是否是致病微生物。

**推荐意见:**脑脊液 mNGS 检测到具有神经侵袭性病原体,如果与患者临床表现高度符合则可以被认为是确定的责任病原;脑脊液 mNGS 结果阴性时,临床应关注非感染性病因的可能性,完善相关检查与鉴别诊断。

总之,经过不断的技术优化、临床应用研究与经验积累,脑脊液 mNGS 已经成为 CNS 感染病原学鉴定的重要实用技术<sup>[50]</sup>。我们希望本共识能够帮助临床医生更合理、更规范地应用脑脊液 mNGS 并解读检测结果,提升 mNGS 在 CNS 感染中应用的精准性<sup>[20]</sup>。针对不同的患者和标本特点采用不同的检测流程并标准化,根据不同医院的微生物分布特点实施不同的分析策略,可能是未来 CNS 感染精准病原学检测的方向,学组也将持续开展脑脊液 mNGS 研究,总结研究成果,跟进国内外研究进展,适时更新共识。

**执笔** 冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、范思远(中国医学科学院北京协和医院神经内科)

**专家委员会成员(按姓氏拼音排列)** 卜暉(河北医科大学第二医院神经内科)、陈红群(贵州医科大学附属医院神经内科)、陈熾(复旦大学附属华山医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、丁晶(复旦大学附属中山医院神

经内科)、杜芳(空军医科大学西京医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、关鸿志(北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、韩利军(长春市传染病医院神经内科)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、洪楨(四川大学华西医院神经内科)、黄丽娜(河南科技大学第一附属医院神经内科)、黄仕雄(海南省人民医院神经内科)、黄文(陆军军医大学第二附属医院神经内科)、李敬诚(陆军军医大学陆军特色军医中心)、李玮(河南省人民医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、刘峥(首都医科大学宣武医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王翠兰(山东大学齐鲁医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王俊峰(中山大学附属第五医院神经内科)、王文昭(上海长征医院神经内科)、王云甫(湖北医药学院附属太和医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、徐仿成(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、徐沙贝(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、许勇峰(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、杨晓莉(青海省人民医院神经内科)、杨毅宁(空军医科大学西京医院神经内科)、薛岚平(山西白求恩医院神经内科)、殷旭华(内蒙古医科大学附属医院神经内科)、岳伟(南开大学附属环湖医院神经内科)、邱峰(解放军总医院第六医学中心神经内科)、任海涛(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、曾可斌(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科)、张齐龙(江西省第三人民医院神经内科)、张岳峰(广州医科大学附属脑科医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、朱海青(南京医科大学附属脑科医院神经内科)、邹月丽(河北医科大学第二医院神经内科)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa1401268.
- [2] Guan H, Shen A, Lv X, et al. Detection of virus in CSF from the cases with meningoencephalitis by next-generation sequencing[J]. *J Neurovirol*, 2016, 22(2): 240-245. DOI: 10.1007/s13365-015-0390-7.
- [3] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. *Ann Rev Pathol*, 2019, 14(1): 319-338. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.
- [4] Kang Y, Ji X, Guo L, et al. Human cerebrospinal fluids have no microbiome but can contain potential pathogens[EB/OL]. (2020-09-16) [2021-07-02] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.299065v1>.
- [5] Xing X, Zhang J, Ma Y, 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. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00088.
- [6] 刘磊, 张景晓, 狄晓萌, 等. 送检脑脊液病原宏基因组第二代测序技术客观标准再探讨[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(5): 350-357. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.004.
- [7] Liu L, Zhang JX, Di XM, et al. Discussion on objective inclusion criteria for sending cerebrospinal fluid pathogen metagenomic next-generation sequencing[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2021, 21(5): 350-357. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.004.
- [8] Zhang Y, Cui P, Zhang HC, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 199. DOI: 10.1186/s12967-020-02360-6.
- [9] Fan S, Wang X, Hu Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of central nervous system infections: a multicentre prospective study[EB/OL]. (2019-06-10) [2020-09-17]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/658047v1>.
- [10] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2327-2340. DOI: 10.1056/NEJMoa1803396.
- [11] 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. DOI: 10.1101/gr.238170.118.
- [12] 冯国栋, 贺旻, 汪昕. 二代测序技术在诊断神经系统感染性疾病中的应用[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(4): 391-395. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2018.04.007.
- [13] Feng GD, He M, Wang X. The application of next-generation sequencing in the diagnosis of infectious diseases of nervous system[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2018, 17(4): 391-395. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2018.04.007.
- [14] Fan S, Yuan H, Liu L, et al. Pseudorabies virus encephalitis in humans: a case series study[J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(4): 556-564. DOI: 10.1007/s13365-020-00855-y.
- [15] Wang Z, Wang B, Wei F, et al. A new segmented virus associated with human febrile illness in China[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2116-2125. DOI: 10.1056/NEJMoa1805068.
- [16] Brown JR, Bharucha T, Breuer J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases[J]. *J Infect*, 2018, 76(3): 225-240. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.12.014.
- [17] Wilson MR, O'donovan BD, Gelfand JM, et al. Chronic meningitis investigated via metagenomic next-generation sequencing[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(8): 947-955. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0463.
- [18] Naccache SN, Peggs KS, Mattes FM, et al. Diagnosis of neuroinvasive astrovirus infection in an immunocompromised adult with encephalitis by unbiased next-generation sequencing[J]. *Clin Infect Dis*,



- 2015, 60(6): 919-923. DOI: 10.1093/cid/ciu912.
- [17] 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): 574e1-e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.006.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 640—2018 临床微生物学检验标本的采集和转运[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2018. National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 640—2018 Specimen collection and transport in clinical microbiology[S]. Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China, 2018.
- [19] 国家卫生健康委临床检验中心. 感染性疾病相关个体化医学分子检测技术指南[S/OL]. (2017-12-01) [2020-09-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=44aa5e433ade4cbeaad8a3a8b95a8199>. National Center for Clinical Laboratories. Guidelines for molecule detection techniques in infectious diseases related personalized medicine[S/OL]. (2017-12-01) [2020-09-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=44aa5e433ade4cbeaad8a3a8b95a8199>.
- [20] Bharucha T, Oeser C, Balloux F, et al. STROBE-metagenomics: a STROBE extension statement to guide the reporting of metagenomics studies[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): e251-e260. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30199-7.
- [21] Schlaberg R, Chiu CY, Miller S, et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(6): 776-786. DOI: 10.5858/arpa.2016-0539-RA.
- [22] Food and Drug Administration. Infectious disease next generation sequencing based diagnostic devices: microbial identification and detection of antimicrobial resistance and virulence markers: draft guidance for industry and Food and Drug Administration staff[S/OL]. (2016-05-13) [2020-09-17]. <https://www.fda.gov/media/98093/download>.
- [23] 叶丰, 吴焕文. 临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.001. Ye F, Wu HW. Expert consensus on application of next-generation sequencing at clinical molecular pathology laboratory[J]. *Chin J Pathol*, 2017, 46(3): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.001.
- [24] 许成山, 李小青, 刘红星, 等. 血液肿瘤二代测序实验室检测规范化的建议[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(41): 3204-3208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.41.002. Xu CS, Li XQ, Liu HX, et al. Recommendations for laboratory standardization of next generation sequencing in hematological malignancies[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(41): 3204-3208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.41.002.
- [25] Zhang X, Guo L, Liu L, et al. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing for identifying *Streptococcus pneumoniae* in paediatric bacterial meningitis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 495. DOI: 10.1186/s12879-019-4132-y.
- [26] Yao M, Zhou J, Zhu Y, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* in CSF from three patients with meningoencephalitis by next-generation sequencing[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(4): 446-451. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.4.446.
- [27] Fan S, Qiao X, Liu L, et al. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurocysticercosis [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 471. DOI: 10.3389/fneur.2018.00471.
- [28] Fei X, Li C, Zhang Y, et al. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurocysticercosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 193: 105752. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105752.
- [29] Liu P, Weng X, Zhou J, et al. Next generation sequencing based pathogen analysis in a patient with neurocysticercosis: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 113. DOI: 10.1186/s12879-018-3015-y.
- [30] Zou Y, Guan H, Wu H, et al. Angiostrongyliasis detected by next-generation sequencing in a ELISA-negative eosinophilic meningitis: a case report[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97: 177-179. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.108.
- [31] Zhang Y, Wang S, Wang D, et al. Validation of *angiostrongylus cantonensis* combined with herpes simplex virus type 1 in cerebrospinal fluid by next-generation sequencing[J]. *Chin Med J*, 2020, 133(2): 247-249. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000588.
- [32] Xie M, Zhou Z, Guo S, et al. Next-generation sequencing specifies *Angiostrongylus eosinophilic* meningoencephalitis in infants: two case reports[J]. *Medicine*, 2019, 98(35): e16985. DOI: 10.1097/MD.00000000000016985.
- [33] Wu X, Yan G, Han S, et al. Diagnosing *Balamuthia mandrillaris* encephalitis via next-generation sequencing in a 13-year-old girl[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1379-1387. DOI: 10.1080/22221751.2020.1775130.
- [34] Yang Y, Hu X, Min L, et al. *Balamuthia mandrillaris*-related primary amoebic encephalitis in China diagnosed by next generation sequencing and a review of the literature[J]. *Lab Med*, 2020, 51(2): e20-e26. DOI: 10.1093/labmed/lmz079.
- [35] 葛瑛, 范思远, 陈健华, 等. 隐球菌脑膜炎患者脑脊液宏基因组二代测序结果分析[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(6): 605-611. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.010. Ge Y, Fan SY, Chen JH, et al. Analysis of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid from patients with cryptococcal meningitis[J]. *Med J PUMCH*, 2019, 10(6): 605-611. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.010.
- [36] 刘丽芝, 廖忠, 刘佳, 等. 经 mNGS 诊断的 CNS 诺卡菌感染三例[J]. *新医学*, 2019, 1(50): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2019.01.013. Liu LZ, Liao Z, Liu J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in diagnosis of CNS *Nocardia* infection: a report of three cases[J]. *New Med*, 2019, 1(50): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2019.01.013.
- [37] 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. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01993.
- [38] Xing X, Zhang J, Ma Y, et al. Apparent performance of metagenomic next-generation sequencing in the

- diagnosis of cryptococcal meningitis: a descriptive study [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(8): 1204-1210. DOI: 10.1099/jmm.0.000994.
- [39] Yan L, Sun W, Lu Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculosis meningitis in HIV-negative population[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 270-275. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.048.
- [40] Zhang GJ, Zhang SK, Wang Z, et al. Fatal and rapid progressive isolated cerebral mucormycosis involving the bilateral basal ganglia: a case report[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 295. DOI: 10.3389/fneur.2020.00295.
- [41] 李牧寒, 李永军, 胡冰, 等. 有并发症的产单核细胞李斯特菌脑膜炎三例临床特点与二代测序结果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 8(57): 603-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.007.
- Li MH, Li YJ, Hu B, et al. Clinical characteristics and next generation sequencing of three cases of *Listeria monocytogenes* meningitis with complications[J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 8(57): 603-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.007.
- [42] Carbo EC, Buddingh EP, Karelioti E, et al. Improved diagnosis of viral encephalitis in adult and pediatric hematological patients using viral metagenomics[J]. *J Clin Virol*, 2020, 130: 104566. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104566.
- [43] Simner PJ, Miller HB, Breitwieser FP, et al. Development and optimization of metagenomic next-generation sequencing methods for cerebrospinal fluid diagnostics [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9): e00472-18. DOI: 10.1128/JCM.00472-18.
- [44] Feng L, Zhang A, Que J, et al. The metagenomic next-generation sequencing in diagnosing central nervous system angiostrongyliasis: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 691. DOI: 10.1186/s12879-020-05410-y.
- [45] 陆杰, 陈道文, 马文颖, 等. 单纯疱疹病毒 2 型致 Mollaret 脑膜炎一例[J]. *中华医学杂志*, 2019, 35(99): 2791-2792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.016.
- Lu J, Chen DW, Ma WY, et al. Mollaret meningitis caused by herpes simplex virus type 2: a case report[J]. *Natl Med J China*, 2019, 35(99): 2791-2792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.016.
- [46] Xia H, Guan Y, Zaongo SD, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed by metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid in an HIV patient[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1202. DOI: 10.3389/fneur.2019.01202.
- [47] Hu Z, Weng X, Xu C, et al. Metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for toxoplasmic encephalitis[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1): 45. DOI: 10.1186/s12941-018-0298-1.
- [48] Ji XC, Zhou LF, Li CY, et al. Reduction of human DNA contamination in clinical cerebrospinal fluid specimens improves the sensitivity of metagenomic next-generation sequencing[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(5): 659-666. DOI: 10.1007/s12031-019-01472-z.
- [49] Liu L, Guo L, Dong J, et al. Next-generation sequencing technology as a powerful detection and semi-quantitative method for herpes simplex virus type 1 in pediatric encephalitis[J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(2): 273-276. DOI: 10.1007/s13365-019-00803-5.
- [50] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(11): 681-689. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200731-00732.
- Editorial Board of Chinese Journal of Infectious Diseases. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing[J]. *Chin J Infect Dis*, 2020, 38(11): 681-689. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200731-00732.

# 中华医学会

## · 启事 ·

### 本刊关于来稿中增加英文信息的要求

为了争取本刊被更多国际数据库收录,提高本刊的国际影响力,中华神经科杂志编委会决定从2018年第7期开始,除了论著类文章需要作者提供结构式摘要外,其他各类学术类文章也需要作者提供简短的(不超过200字)提示性(非结构式)中、英文摘要和关键词,包括述评、专论、病例报

告、综述、学术讨论、学术争鸣等;中文表题和图题下方注明英文表题和图题;中文参考文献下方注明中文参考文献的英文。

希望得到广大作者的理解和支持。

中华神经科杂志编辑部

