

· 科学论坛 ·

多学科交叉的检验医学的现状与进展

方冬^{1*} 杜林勇² 梁国新³ 王晨辉⁴ 何彦⁵ 方合志⁶
吕建新⁷ 杨正林⁴ 尚红³ 窦豆¹ 闫章才¹

1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085
2. 温州医科大学 检验医学院(生命科学学院), 温州 325012
3. 中国医科大学附属第一医院 国家医学检验临床医学研究中心, 沈阳 110000
4. 电子科技大学附属医院/四川省人民医院, 成都 610072
5. 南方医科大学珠江医院 广东省医学检验临床研究中心, 广州 510260
6. 温州医科大学 浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325012
7. 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院, 杭州 310059

[摘要] 近年来, 检验医学已经成为当前生命科学、医学、工学以及各类技术学科交叉的前沿阵地, 也是基础研究向临床转化的重要出口。国家自然科学基金委员会从标志物发现、检验新技术与新方法建立等多个角度开展资助, 积极推动了我国检验医学的发展。其他学科的蓬勃发展, 也为检验医学的进一步发展面临的挑战带来了更多的思考。围绕国家自然科学基金委员会召开的第356期“双清论坛”的研讨成果, 本文从“检验医学研究的范式——现状与发展趋势”“新技术与新方法促进检验医学发展”“多学科交叉推动检验医学创新”“新时代检验医学临床转化面临的挑战”四个方面对检验医学的学科交叉现状、进展以及所面临的挑战展开深入讨论, 旨在推动我国检验医学学科的高质量发展。

[关键词] 检验医学; 研究范式; 新技术与新方法; 多学科交叉; 生物标志物; 临床转化研究

检验医学的主要任务是通过检测个体的分子、细胞及体液状态, 实现全生命周期的生理病理监测。检验医学在疾病诊断、治疗和预防方面起着至关重要的作用。临床检验诊断学历经了从手工测试到半自动化和全自动化分析的发展过程, 目前已进入自动化和信息化的现代实验室医学时代。专家系统、神经网络和数据挖掘等人工智能技术也得到了广泛应用。相应地, 检验医学科学研究也从过度关注单一分子的群体研究, 逐步转向多分子与个体化的多学科综合研究, 检验医学也因此朝着个体化和精准诊疗的方向发展。为了适应日趋复杂和精细的疾病标志物研究, 检验医学相关技术研究更多地关注超微量、高通量、高时效的技术与方法的开发和建立。

从临床实践的角度, 检验医学作为一门支撑与平台学科, 在临床医学实践中扮演着至关重要的角



方冬 医学博士, 副研究员, 现任国家自然科学基金委员会医学科学部医学科学六处感染科学项目主任。

色, 通过提供准确的实验室数据来支持疾病的早期诊断、疾病进展评估、治疗效果评估和疾病预防。随着大数据分析、人工智能和自动化技术的进步, 检验医学在临床中的效能正变得更加高效和精确, 从而在现代医疗体系中占据了更为重要的位置。在临床实践中, 检验医学不仅关注新型标志物、新技术与新方法的临床转化, 还越来越多地考虑日趋庞大的大数据解析, 以及当前大环境下的成本与绩效管理。

作为一门典型的交叉学科, 检验医学的科学研

究在当前也面临着更为严峻的挑战。首先,检验医学学科及相关科学研究的关注重点有待明确,在新型标志物发现、致病机制、临床验证、标准化及应用研究中,检验医学科研人员与其他医学学科存在大量的交叉与重叠,检验医学在医学基础与实践中的独特地位须进一步重视;其次,基于学科特点,多学科融合的检验医学技术研究也需要进一步加强;此外,检验医学科技人员和其他临床与基础科学工作者缺乏科研成果转化的意识,大量新技术、新方法 with 新型标志物均处于临床前阶段,尚未对人民生命健康带来直接获益。

随着学科交叉的推进,其他学科如生物信息学、计算机科学、人工智能和材料科学等在检验医学发展中发挥着日趋重要的作用。这些领域的技术和知识对于标志物的发现、新技术与新方法的建立至关重要。有效开展多学科交叉的检验医学研究需要构建多学科融合的专业团队,促进跨学科间的知识和资源共享,明确共同研究目标,并为团队成员提供跨学科的教育和培训。此外,建立合作研究平台对于不同领域专家之间的沟通和协作至关重要,这有助于结合各学科的优势,推动检验医学的发展和创新。

1 检验医学研究的范式——现状与发展趋势

检验医学在医学领域中具有举足轻重的作用,其检测结果对于临床疾病的诊断、治疗和预后判断具有重要的指导意义。近年来,检验医学已逐渐成为预防医学、临床医学等学科的重要支撑学科。目前,检验医学的研究主要聚焦在疾病标志物的挖掘和临床前基础研究等方面。但传统的医学研究模式已经无法满足当前医疗和科学发展的需求,医学研究正在逐渐探索新的范式。检验医学的研究范式应逐渐向新的范式转变,包括疾病早期的预警标志物

研究、多学科交叉检验技术研究和临床转化研究等。下面,我们就检验医学的这三个范式进行探讨(图 1)。

1.1 疾病早期的预警标志物研究的范式探索

生物标志物是可用于疾病诊断、进展检测、药物响应和预后判断的生物物质,可分为核酸、蛋白质、代谢产物、离子水平与特定细胞等。疾病的生物标志物研究是检验医学的重要内容之一,但现有的疾病标志物对疾病早期预警的能力仍显不足,目前极少有预警生物标志物能够在临床疾病的早期筛查中得到广泛应用。例如,在肿瘤筛查中广泛使用的生物标志物,如癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125、糖类抗原 155、糖类抗原 199 等均在肿瘤发生的中晚期出现,基本不具备提前预警肿瘤的作用,常被用于肿瘤复发、治疗效果或生存预后的提示。故亟须深入研究在疾病早期阶段即与健康个体存在系统性差异的生物分子。由于这些分子的改变发生在疾病临床诊断之前,如果能通过无创/微创的手段实现检测,则能够发挥“早期预警和诊断”作用。因此,早期预警标志物主要用于识别已出现早期病变但尚无症状或症状较轻,而患者本人并不自知的个体或人群,可依据生物标志物的检测结果对当下患病风险进行提示,从而发挥“早期风险预测”作用。

在疾病早期预警标志物的研究中,研究的策略和临床队列的设计至关重要。例如,在阿尔茨海默病的早期预警标志物研究方面,郁金泰教授^[1]基于 6 万余名参与者全生命周期的五大队列的遗传和神经影像数据,发现侧脑室下角体积增大是阿尔茨海默病可遗传的影像标记,可早期预测其发病风险。有研究发现,通过大型前瞻性队列研究发现,将脑脊液(Cerebral Spinal Fluid, CSF)中的生物标志物与先进的分子成像和神经心理学测试相结合使用,能够在早期预测出疾病的发生^[2]。Christopher Abbosh 等^[3]通过纵向队列和延长随访的大型患者队列研究,

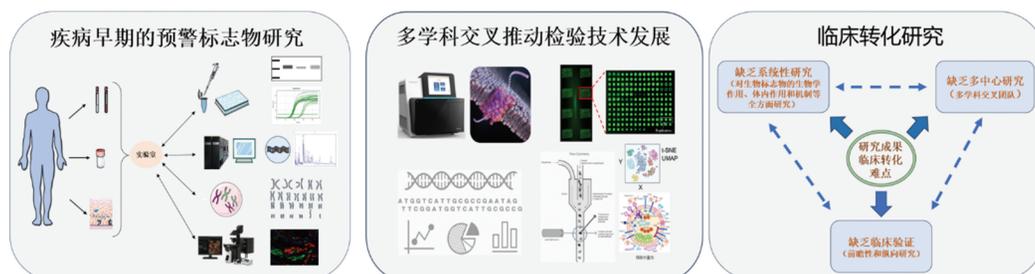


图 1 检验医学研究范式的现状与发展趋势

发现外周血中的循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)和非小细胞肺癌的早期诊断以及转移复发相关。Wenyu Zhou 等^[4]在四年的时间里从 106 名健康个体和 2 型糖尿病早期个体中获得了多种生物样本,并对转录组、代谢组、细胞因子和蛋白质组以及微生物组的变化进行了深入分析,发现 IL-1RA 和 CRP 能够预测 2 型糖尿病的发生。Sonia A Melo 等^[5]通过对胰腺癌早期和晚期患者的血清进行质谱分析,鉴定出 glypian-1(GPC1)分子特别富集于癌细胞衍生的外泌体,并发现 GPC1(+) crExos 能够特异且灵敏地将健康受试者、胰腺良性疾病患者与癌症早期和晚期患者区分开来,从而对胰腺癌的早期诊断具有重要的意义。柯杨教授团队^[6]在我国食管癌高发区开展的大规模食管癌人群筛查队列研究,发现“NOTCH1 基因突变水平降低”与“CDKN2A 基因缺失增加”可有效预测病变进展为癌的整体风险。因此,纵向队列的设计和大规模前瞻性研究对于疾病早期预警标志物的研究至关重要。

1.2 学科融合推动检验技术发展的范式探索

检验医学发展过程是在与各学科广泛融合中形成的。多学科间的交叉融合为检验医学发展提供了新理论、新方法和新路径。近年来,多种技术进步为检验医学的发展带来了新的契机,如新材料(纳米材料)的应用、信号(荧光、抗体、核酸探针、同位素标记)放大和识别、高通量快速检测、高通量芯片技术、低丰度外泌体检测技术、循环核酸检测技术、多重生物标志物检测技术、单细胞多重探针靶向扩增测序和 DNA 条形码探针的纳米孔测序技术等。通过生物化学与分析领域的结合,极大地提高了质谱技术的检测灵敏度,如在一项阿尔茨海默病标志物的研究中,Akinori Nakamura 等^[7]开发出一种新型血液检测方法,将免疫沉淀与质谱法结合能高性能检测血浆生物标志物淀粉样蛋白- β ,从而通过检测血浆就可以预测阿尔兹海默病的发生。Shuyi Shen 等^[8]开发了一种灵敏的基于免疫沉淀的测试方法来分析少量血浆循环游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)中的甲基化组(methylome),从而能够在癌症的早期阶段即可对其检测并分类。材料学与生物学的交叉,提高了疾病标志物检验方法的灵敏度和特异性,如 Hyungsoon Im 等^[9]研发了纳米等离子体外泌体(nano-plasmonic exosome, nPLEX)测定技术,并通

过该技术对卵巢癌患者的腹水样本进行分析,发现可以通过识别外泌体的 CD24 和 EpCAM 的表达来对卵巢癌进行精准诊断。材料化学、物理化学、材料表征、分子生物学等多个学科的交叉研究,推动了蛋白质和核酸等生物大分子的单分子测序技术的发展,如 Caroline Koch 等^[10]设计了使用识别一组分析物的 DNA 条形码分子探针进行纳米孔测序。该平台可同时定量检测至少 40 种分子,包括 miRNA、蛋白质和其他小分子如神经递质等,且所需体积小于 30 μL ,不需要标记或扩增样品,成本低于 100 美元。Henry Brinkerhoff 等^[11]发明了一种基于纳米孔测序的单分子蛋白阅读器,可以高保真度和高通量区分单个蛋白质在单一氨基酸分辨率下的信息,该技术为开发单分子蛋白质指纹图谱和检测技术奠定了基础。另外,Yongzheng Xing 等^[12]基于 DNA 的合理设计策略,极大地扩大了膜纳米孔的结构和功能范围。设计的纳米孔阐释了 DNA 纳米技术是如何提供功能性生物分子结构,并可以用于合成生物学、单分子酶学、生物物理分析、便携式诊断以及环境筛查等领域。目前,学科交叉带来多项革命性的新技术,深入研究并推动这些检验技术的临床应用将极大推动新型标志物的发现,以及推动检验医学的创新发展。

1.3 检验医学临床转化研究的范式探索

近年来,尽管基础研究发现了众多的疾病标志物,在检测技术方面也有较多的探索,但仍鲜有基础检验成果广泛转化应用于临床检验中。检验医学研究的最终落脚点是临床应用转化,如何将基础研究成果进行临床验证,以及如何推动研究成果的转化落地还存在较大的挑战。现如今,检验研究成果的临床应用转化主要存在缺乏系统性研究、缺乏多中心研究和缺乏临床验证等多个难点问题。在缺乏系统性研究方面,目前的检验医学研究多以回顾性研究为主,缺乏前瞻性和纵向研究;另外,目前的检验医学研究多为单中心研究,缺乏多中心研究和临床验证,导致疾病标志物的证据较弱,故而基础检验医学的研究成果需要通过多中心研究进行临床验证,才能够真正应用于临床。而疾病检验标志物从基础研究到临床应用通常需要以下几个步骤:单中心回顾性研究、多中心大样本前瞻性研究、临床确认并形成专家共识或指南、市场推广。因此,需要不断推进检验医学的临床前研究向临床应用转化。再者,目

前的检验医学研究缺乏对生物标志物的生物学作用、体内功能和机制等全方位的理解。例如,多种疾病标志物,如糖类抗原 125(Carbohydrate Antigen 125,CA125)、糖类抗原 153(Carbohydrate Antigen 153,CA153)、鳞状细胞相关抗原(Squamous Cell Carcinoma Antigen,SCCA)、细胞角蛋白 19(Cytokeratin 19,CYFRA21-1)、前列腺特异性抗原(Prostate-Specific Antigen,PSA)、人附睾上皮分泌蛋白 4(Human Epididymis Protein 4,HE4)等的生物学功能及其作用机制还未十分明了,深入研究这些生物标志物的功能机制不仅有助于理解其在疾病不同进程及其预后中的诊断价值,还将可能发现新的治疗靶标和策略。未来须加强对基础检验研究成果的临床应用转化研究,如组织基础医学、临床医学、生物学、化学和数理科学等多学科交叉团队,开展有组织的全链式创新研究,全面系统研究特定疾病标志物的特征、作用和机制,创建新型疾病标志物转化应用体系,开展多中心临床验证,加强转化应用。

2 新技术与新方法促进检验医学发展

检验医学作为一门多学科交叉的医学应用技术学科,它的发展离不开检测技术和检测方法的创新。新技术是检验医学发展的重要武器,也是检验医学发展的硬件条件。随着大量高新技术的应用,临床检验的范围也被极大地拓宽。体外诊断产品的普及应用,大大提高了检验医学的诊断水平。在精准医疗的大背景下,未来检验将向着智慧检验、组学大数据、传感技术、快速精准检测的方向发展(图 2)。

2.1 检验医学快速精准化发展

随着科学技术飞速发展,新兴技术不断向医疗健康行业渗透,使得检验技术与疾病诊断、治疗、预

后乃至基础病因学等各环节在更高层次上相互关联与促进,检验医学也从单纯辅助性技术逐渐发展成为临床诊疗及科研的支撑学科。近年来分子检测技术飞速发展促进了标志物的发现以及疾病早期诊断。

量子点标记免疫又被称为新一代免疫标记检测新技术,通过智能高效的标记与分子示踪技术,显著提升了蛋白分子识别、结合、检测效率,解决了血型检测、新冠病毒检测、新冠中和抗体检测的效率问题,提出了基于支持向量机的终点识别算法^[13,14]。基于 CRISPR/Cas 系统去除核酸分子检测背景噪音干扰,解决了在复杂背景下低丰度生物分子特异性信号放大的难题,实现了对重大疾病关键融合基因的快速多靶标超敏分析^[15,16],灵敏度达到 23 zM,实现了对核酸、细胞外囊泡(Extracellular Vesicle, EVs)等指标的高灵敏度和特异性检测^[17]。基于分子探针的光学成像(包括荧光、化学发光、长余辉和光声成像等)技术因响应速度快、对样本损伤小、可实现实时动态监测等优点,已成为医学检测临床手术导航和药物开发等领域的强有力研究工具。研究人员研制的移相双输入电容耦合非接触电导检测器(PCMIC⁴D)^[18],构建高灵敏的离子色谱分析系统,通过多激励、多参数控制激励信号,对输出信号的多参数进行分析^[19],可用于临床生物样品的多种离子的同时分析、高灵敏监测和鉴别,为临床疾病诊断提供了快速、精准的检测方法。

2.2 检验医学智能化时代

我国检验医学经历了从早期的手工操作到半自动化再到如今的全自动化和标准化过程,随着人工智能技术的飞速发展,检验医学目前已步入了智能化时代。《“健康中国 2030”规划纲要》提出了主动健康的概念,强调个人是健康的“第一责任人”,推行



图 2 新技术与新方法促进检验医学发展

健康生活方式,有效监测和干预健康危险因素,促进全民健康的健康管理新模式。国家健康战略要求检验医学发展具有新模式,主要表现在疾病检测小型化、集成化、智能化、便携化、可穿戴,并且在全生命周期动态检测,实现疾病的精准检测、智能预警和有效干预。

可穿戴传感技术因其无创、便携等特征被广泛应用于生物医学领域,尤其是对检验医学生物标志物的监测发挥着重要作用。智能可穿戴设备是指将传感器、无线通信、多媒体等技术嵌入人体直接穿戴在身上的便携式医疗或健康电子设备中,在软件支持下感知、记录、分析、调控、干预甚至治疗疾病或维护健康状态。带有心电检测传感器的智能手表,可及时检测心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)等心律失常情况;无袖带血压传感器利用脉搏波传导时间(Pulse Transit Time, PTT)等技术来估算血压^[20, 21]。穿戴设备是基于人体自然能力或环境能力,通过内置传感器、集成芯片等实现对应的信息智能交互,是物联网技术、移动互联网、云存储技术和大数据技术不断融合创新的最佳载体。

2.3 检验医学大数据化时代

检验医学大数据的应用为疾病提供了更精准、高效的诊断和治疗方案,质谱分析、微流控芯片、多组学技术等特色新技术的发展促进了检验医学技术的进步。对复杂疾病的检验诊断从组织形态学模式提供结构和功能改变的证据,到分子检测对符合靶向治疗条件的患者进行分层,再到现在利用空间组学技术进行细胞及细胞微环境的互作研究,标志着我们已进入了检验医学的新时代。

空间组学在系统层面改变我们对癌症生态系统的理解,与单细胞组学融合,从根本上提高我们对肿瘤发生发展和肿瘤微环境的认识^[22, 23]。空间多组学能够绘制生物分子的时空分布,实现物质分子的“结构+空间+时间”的三维分析,在组织原位水平挖掘空间特征,揭示生物遗传的保守性和差异性,发现细胞和物质分子空间分布对疾病的影响,不需要对待测物进行标记,即可分析数千种转录本,提供转录组的全谱分析,扫描定量生物样品的蛋白、代谢物、脂质、糖类,为复杂疾病的精准检验提供了有效的工具。科学家通过高分辨质谱技术,构建了10 μm单细胞尺度的空间代谢组学,实现三维组织

物质分子的免疫标记成像,在检验领域的应用可以帮助我们更深入地理解细胞生物学和疾病机制,从而为未来的精准医疗提供更多可能性。生物芯片技术可以将生物原料打印在支撑材料上,并且进行靶标反应和高通量信号检测^[24]。该技术启发了科学家们借助光刻^[25]、微加工^[26]、微流控^[27]、3D生物打印^[28]等微技术手段,将类器官整合在芯片上,进行高通量药物评测和生物化学等研究工作,类器官芯片由此应运而生。器官芯片采用微纳加工的方法在硅、有机玻璃等基底材料制成的微型芯片上加工出特定形状的微结构阵列,并在该结构上种植细胞,经过一段时间的培养,细胞会形成具有功能的组织单元,该芯片便称为器官芯片^[29-31]。器官芯片可以为医学、药学和生命科学研究提供与人体相仿的模型,为药物研发和筛选、疾病模型构建等研究提供替代动物和临床试验的大数据。借助器官芯片的优势,研究者可以实现对器官和组织动态数据的收集,获得仿真的人体组织器官级别的生理病理指标,以及对药物的响应等一系列多维度、跨尺度的生物大数据,构建出一个“生物模拟系统”。器官芯片被认为是促进转化医学发展的催化剂,在药物研发、疾病治疗和人体健康研究等领域有着广泛的应用前景^[29-32]。在个体化诊疗方面,器官芯片的技术应用可推进个体化检验医学发展,实现更为精准的诊疗方案。

3 多学科交叉推动检验医学创新

检验医学是多学科交叉融合特征明显的平台型支撑学科,连接临床医学、基础医学、生物学、化学、物理学、工程学和信息学等学科,而跨学科技术的飞跃发展也给检验医学带来了理论和方法的众多机遇,如多组学技术的进步,使得标志物鉴定从低通量“钓鱼”向高通量“网鱼”的策略进化,海量新型标志物不断被报道;一系列新材料、新技术的进步也使得标志物检测有望实现更快、更准、更便宜和更便捷的愿景,甚至观测到既往未知的全新型标志物;人工智能技术的飞跃,能够极大地推动检验智能化,进一步挖掘海量检验数据中的临床价值等。伴随机遇,该领域也面临诸多挑战,如稳健性不足、新技术难以标准化、转化少等,需要跨学科领域共同凝练问题,解决并推动原创研究和转化(图3)。

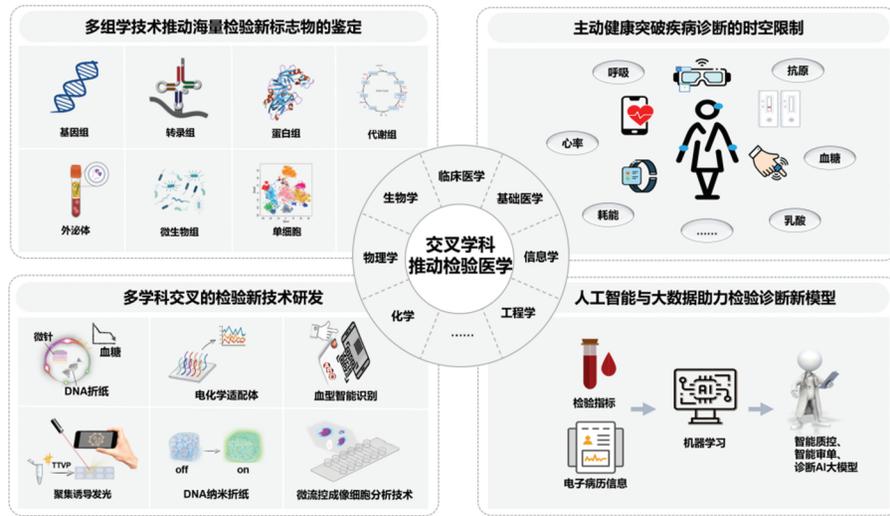


图 3 多学科交叉推动检验医学创新

3.1 多组学技术推动海量检验新型标志物的鉴定

多组学技术已从基因组、转录组进化到蛋白质组、代谢组、外泌体、微生物组甚至单分子、单细胞层面,能够整合宿主多维度信息,以更全面地了解疾病的复杂性,为精准医疗提供了重要的研究方向,也使得多组学技术成为新型检验标志物探索和鉴定的重要手段。相关研究不胜枚举,如四川省人民医院杨正林团队^[33]在眼病的基因组风险位点方向做出系列工作,包括通过全基因组关联分析鉴定了 17 个与中国人眼内压相关的新位点,为中国人提供了基因风险评估和青光眼及时防控的新线索。Liwei Cao 等^[34] 2021 年在 *Cell* 发文,通过蛋白基因组学的方法,对胰腺导管腺癌进行了全面的特征分析,揭示胰腺导管腺癌的潜在治疗靶点和早期诊断标志物。2023 年,来自浙江大学、英国爱丁堡大学等机构的研究人员^[35]通过全面调查 4 853 种血浆蛋白与结直肠癌风险之间的因果关系,发现了 13 种蛋白质标志物,其中,有两种蛋白质水平较高,与结直肠癌易感性增加相关。中国医学科学院肿瘤医院崔巍团队^[36]整合非靶向/靶向代谢组、空间代谢组学、宏基因组学等,发现了可用于腺癌及结直肠癌诊断的代谢标志物,建立的相关预测模型显示出较高诊断准确性,为结直肠癌早期诊断奠定坚实基础。南方医科大学郑磊团队^[37]在外泌体领域做了一系列工作,该团队开发简便的荧光适体传感器进行肿瘤外泌体相关蛋白谱分析,有望用于肿瘤的液体活检和早期诊断。南方医科大学周宏伟团队^[38]通过宏基因组、代谢组等多组学分析,发现子痫、卒中、克罗恩病、类

风湿性关节炎等重要疾病的微生态风险标志物等。相关研究不断在新的交叉领域发掘全新疾病标志物,形成了庞大的标志物候选池。

3.2 多学科交叉的检验新技术研发

多学科交叉汇聚了不同学科领域的专业知识,如工程学、生物学、计算机科学等,以推动检验新技术的发展和革新。如 Xianlei Li 等人^[39]通过整合荧光成像、DNA 折纸和微针贴片的优势,成功开发出一种安全无痛、可定量、高灵敏度和准确度的血糖测试方法,这一创新大大提高了患者对血糖检测的遵从性和耐受性,为糖尿病患者提供了实时进行血糖监测的新途径。西湖大学 Mohamad Sawan 院士团队^[40]设计了一种新型的电化学适配体传感器,可以高度敏感地监测肾上腺素的浓度,这一创新的传感器设计和材料选择有望为神经系统疾病的早期诊断和精准监测提供全面的医学视角。Aitchison 课题组^[41]报道了针对艾滋病人 CD4+T 细胞检测、登革热诊断和败血症监测等临床应用的微流控成像细胞分析技术,这项技术有望为相关疾病的诊断和监测提供新的解决方案。郑磊教授团队^[42]利用聚集诱导发光探针 TTPV 结合智能手机显微镜检测平台,报道了一种基于咖啡环效应的尿液中微量白蛋白和白细胞的即时化同步定量检测新方法;此外该团队^[43]基于聚集诱导发光探针开发了一种快速抗真菌药物敏感试验新方法,有望对耐药真菌进行快速药敏检测,从而提供精准用药指导。陈鸣和唱凯教授团队^[44]开创性使用 DNA 纳米结构检测 DNA、RNA 等遗传物质的结构或表达水平变化,从而进行

分子诊断,实现纳米医学材料对人类重大疾病的精准诊断和治疗。罗阳教授团队^[14]通过将血型染料显色原理与二维码检测技术巧妙整合,创新性提出翻转二维码血型快速检测理念,构建出基于智能手机阅读的血型智能识别平台,可实现 ABO 血型、Rh 血型、MNS 血型等快速(30 s~3 min)精准检测。这些多学科交叉融合的创新研究为检验医学领域带来了新的突破,通过整合不同技术和专业领域的优势,可以开发出更快捷、更准确、更普及的诊断工具和监测方法,为疾病的早期发现和治疗提供更好的支持。

3.3 人工智能与大数据助力检验诊断新模型

人工智能的发展为检验大数据的应用开创了新的可能性,特别是在智能质控、智能审单、流水线智能化及疾病模型的构建方面。Junzi Dong 等^[45]的研究通过分析来自三家中心的 16 863 名儿科重症监护患者的数据,开发了一个机器学习模型,通过肌酐变化速率等智能预测因子,实时评估急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)的风险,帮助临床医生进行早期干预。Hong Liu 等^[46]使用了极端梯度提升算法(eXtreme Gradient Boosting, XGBoost)训练模型,开发了针对急性 A 型主动脉夹层患者的炎症风险模型,包括多个关键特征,以判断患者是否能从利用尿激酶抑制剂(乌司他丁)获益,为患者个体化抗炎治疗提供了参考依据。上海长海医院的刘善荣教授团队^[47]采用了包含 13 987 名参与者的数据集,通过标准筛选和特征重要性方法,从 1 066 个实验室变量中筛选出 18 个进行测量,并进行分析和建模,开发机器学习算法对胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)与慢性胰腺炎(Chronic Pancreatitis, CP)的早期诊断和区分。该团队^[48]还开发了新的实验室诊断系统——AI LEON,结合知识图谱和混合算法,自动分析和识别实验室指标,为多种疾病提供诊断建议,展示了通用模型的潜力。在形态学检验方面,电子科技大学的 Xu 等人利用基于 Faster-R-CNN(卷积神经网络,Convolutional Neural Networks)技术对粪便图像进行自动化细胞识别,实现了 84%的平均识别准确率和每样本 723 ms 的快速检测^[49]。中国科学技术大学的陈畅等人也利用卷积神经网络进行外周血白细胞图像的自动分类识别,他们基于深度

学习框架 Caffe 构建了一个轻量高效的新结构——CCNet,该网络结构在 979 张包含 5 类细胞的图像上达到了最佳分类准确率,准确率分别高达 99.69%和 99.18%^[50]。这些成果不仅展示了人工智能在提高检验自动化和减轻检验人员工作负担方面的潜力,也为疾病诊断的精准性和效率提供了新的解决方案。

3.4 主动健康突破疾病诊断的时空限制

“治未病”的理念强调预防的重要性,而穿戴新材料、远程医疗设备、数字医学技术等研究的进步有望将疾病的诊断和风险预测提前,实现对疾病的主动检测、主动预防。例如,重庆大学罗阳教授团队^[51]基于 NAb(Neutralizing monoclonal Antibodies)和 ACE2(Angiotensin-Converting Enzyme 2)受体相互作用原理,成功研发了一种全新的 NAb 即时检测试剂盒,能在 20 分钟内对血清中 NAb 水平进行准确评估,其检测限达到了 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,为新冠及其他传染性疾病的家庭自测提供新途径。Farshad Tehrani 等人开发的无痛传导的可穿戴微针,在微针尖端附着生物传感器,可同时监测间质液的多种生物标志物(包括乳酸、酒精和葡萄糖),且对时间地点不设限,可在运动、进食时连续监测,为运动员保健、糖尿病患者的血糖控制提供了便利^[52]。此外,以智能手机、智能手环为代表的可穿戴设备内置一个或多个传感器,可记录用户的日行数、消耗卡路里、睡眠质量、血液流动、肢体动作等,结合人工智能算法,实现对多种疾病的早期筛查和风险预测^[53]。相关技术让人们对自身健康能够实时监测,打破了传统疾病诊断、预防和监测的时空限制,为更加及时、个性化的健康管理提供了新的可能性。

4 新时代检验医学临床转化面临的挑战

虽然持续突破的检验医学研究范式、不断创新的检验新技术与新方法以及大规模的多学科交叉融合在检验医学相关创新科学研究中发挥了显著作用,但是来自基础或临床研究的新疾病标志物以及新技术、新方法如何更快更好地进入临床转化仍面临重大挑战。此外,临床转化之后的进一步推广也将是新型标志物、新技术与新方法真正有效地完成临床转化的重要一步(图 4)。



图 4 新时代检验医学临床转化面临的挑战

4.1 检验医学实验室研究与临床实践之间的差异

当前检验医学的实验室研究主要分为临床、基础与技术研究。临床研究通常基于临床队列的不同特征(包括但不限于疾病是否发生、疾病进展、预后、干预有效性),在分子、细胞和个体层面开展多种类型标志物的发现与验证。而基础与技术研究则在临床研究的基础上进一步开展标志物与疾病各种临床特征及表现的因果关系探索(基础研究);或针对特定标志物开展更高效诊断的新方法、新技术以及新设备的研发(技术研究)。

依据国家自然科学基金项目管理的分类,检验医学主要包括生化、微生物、细胞与血液、免疫学、分子生物学以及新技术、新方法研究,本文将除新技术、新方法以外的研究内容称为基础研究。无论是基础还是技术研究,均具有多学科性、实验探索性、长周期性和广范应用性等特点。检验医学实验室研究通过人体生理病理过程的一些规律性改变(临床研究)及其本质(基础研究),为临床医学提供重要的诊疗方法和预防策略依据,并在技术研究层面对相应的依据提供更为便捷、全面、高效且可靠的检测手段。

目前,检验医学实验室研究的核心关注点仍然是标志物的发现。大量临床与基础研究在过去数十年来持续开展与疾病诊断、预后和治疗监测相关的新标志物挖掘工作,并且随着基因、蛋白和代谢组学技术的发展,当前检验医学标志物发现已经从群体过渡到个体层面,即根据个体的遗传特征定制个性化方案的精准医学层面^[54]。截至目前,已有大量疾病潜在标志物被发现,但包括各类感染性疾病、肿瘤、自身免疫病与炎症疾病,以及神经退行性疾病在内的新型标志物鲜有进入临床应用^[55, 56],这也是当前检验医学临床转化面临的巨大挑战。当前临床上

使用的仍是数十年前发现的一些疾病诊断标志物,如 CA19-9,已被发现 40 余年,迄今仍未有更优的标志物替代或与之组合。值得注意的是,CA19-9 的临床诊断效能并不乐观,在肝损伤、胆管阻塞和炎症、胰腺炎等情况下也可能出现水平升高,这限制了其作为单一诊断工具的准确性^[57]。标志物的发现在多数时候已经脱离了临床检验实践所要求的操作简单、经济实惠、稳定易检等多个基本要求,尤其是基于多组学的研究揭示,十个以上的标志物组合针对某种特定疾病的检验诊断已经司空见惯。然而,针对本就不稳定的一些代谢标志物,其在特定组合中的大量出现,为疾病检测的临床应用带来了巨大的挑战。除了常见的三大组学技术,基因表观组学与蛋白修饰组学的应用似乎为疾病的动态监测提供了更多可能^[58, 59],虽然目前针对各种难检标志物(如 cfDNA、微量代谢产物等),已经衍生出各种新型放大技术来增强痕量标志物的检出度和检出稳定性^[60-62],但是如何定量、如何制备标准品以及如何开展检测仍有待进一步研究,这些都阻碍了相关指标的临床应用,针对这些标志物的临床应用挑战仍尤为巨大。除标志物外,临床检测目前仍围绕血液与尿液等常见样本,而实验室研究已经将样本的要求提高到了前所未有的高度,各类不断衍生的新型捕获技术和检测方法看似推动了囊泡、外泌体、特定属性细胞的富集与检测^[63],但截至目前,靶向新型样本的临床检测项目仍未有标准化开展的迹象。

检验医学的临床实践对于标志物的要求除了在实验室研究中具备高灵敏度与高特异性,还需要具备:(1) 更高的稳定性,即标志物应在标本采集、储存和运输过程中保持稳定,以确保测试结果的可靠性,它们应当不易降解或不受外部因素的影响;(2) 良好的可重复性,即不同实验室和不同操作者

之间应能够得到一致的结果,可量化,且相关标志物浓度或活性水平能够反映疾病的进展与各类监测;(3)经济性,即无论是标志物还是受检样本均应获取容易,检测简便。因而,为了更好的临床转化,标志物的选择和开发是所有实验室研究开展的前置条件,因此需要更加严格的科学验证和实验评估。相对于标志物发现与临床实践之间的应用鸿沟,目前国内外不断创新的检验检测新技术研究显得更符合临床检验应用需求。

4.2 新型研究指标与技术的标准化、临床试验与验证

除常规临床样本外,外泌体、囊泡、特定类型体液细胞甚至肠道样本都已经逐渐衍生未来临床检测的可选样本^[64-66]。尽管样本类型不断改变,基于DNA、各类RNA(编码与非编码,以及RNA修饰)、蛋白(绝对定量或蛋白修饰)以及代谢的多组学技术仍是目前标志物发现的主要工具^[67, 68]。过去二十年,检验医学实验室研究也借此发现了海量的标志物数据,但相关指标的临床转化应用却举步不前,相关标志物的标准化成为推动其临床转化的首要因素^[69]。为了更好推动多组学标志物的临床转化,在设计类似标志物挖掘实验与推动标志物转化的过程中,存在多个标准化环节。

首先,要明确标本采集和处理的标准化。虽然血浆样本中的蛋白相对稳定,但对于代谢样本而言,其标志物的丰度改变是以小时为单位的,采集标本的方法应该是标准化的,以确保每个样本都受到一致的处理。因而在检验医学实验室研究过程起始,与临床实践专家的沟通显得尤为重要,如基础研究设置采样时间应充分考虑临床样本采集的时间规律。故针对此类多组学的团队研究,纳入临床检验专家显得尤为重要。

其次,要明确结果分析的标准化。基础研究与临床检测间要确保使用标准化的分析方法和实验操作步骤,以减少实验误差。使用可追溯的标准品和参考材料,以确保结果的准确性和可比性,如基因分析所使用的参考序列,代谢分析所采用的批次间已知的标准品等。

再次,针对新型标志物,会带来大量不确定的结果解读,尤其是多标志物集合的疾病监测评估。检验医学研究人员应更多地开展一致性解读和标准化的分析手段,并开展广泛的领域内专家共识,方可推

动标志物从实验室到临床转化。我国在针对一些传统标志物的标准化中已经有了非常成熟的参考,但针对多组学衍生的标志物的研究仍需要进一步开展。

最后,检验医学新型标志物的临床转化还需要开展广泛的临床试验与临床验证^[70]。一方面标志物是否适用不同地域,以及同一地域的不同人群,需要以特定国家级临床医学或检验医学中心开展全国范围内的研究;另一方面,针对特定标志物的临床试验涉及了大量的医学与非医学工作,从病人招募到数据检测,以及最终的结论总结均需要在国家级医学中心层面由上至下开展系统性工作。因此,新型标志物的发现或新技术发明只是推动检验医学发展的第一步,只有促进检验医学临床转化才能真正实现推动检验医学的科学性与临床研究。

4.3 新型标志物、新技术与新方法的应用与推广

对于已经完成标准化和临床试验的检验医学相关新型标志物、新技术、新方法,其推广是完成检验医学临床转化的最后一步。

美国是目前检验相关新型标志物、新技术与新方法应用推广最为成熟的国家,尤其是近年蓬勃发展的肿瘤液态活检相关产品的研发与推广。虽然如ABI(已被ThermoFisher收购)、Illumina等商业公司在其中起着重大的作用,但是美国的学术机构如纪念斯隆·凯特琳癌症中心也积极地参与其中,其发布的整合基因检测分析平台在2017年便受到了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。St. Jude儿童医院甚至设立了专门的临床生物标志物实验室来支持研究者开展标志物相关研究。在美国,对于新型标志物的审批、质量监管和风险管控均由FDA负责, FDA也适时地在促进应用推广和监管上设置了大量的文件和政策支持。相较我国于2023年才推出的LDT试点, FDA早在10年前便已经发布了《LDT监督管理框架草案》。除了标志物发现的支持性措施, FDA在2023年还专门启动了一个项目来降低肿瘤标志物错误识别所带来的风险。除美国监管外,欧美等国还制定了一系列的资金支持措施,除国立卫生研究院(National Institutes of Health, U. S., NIH)等国家级资助项目(NIH专项:标志物发现与开发联合项目)外,欧美等国还鼓励公司合作来加速标志物以及新技术的临床转化。其在社会层

面的保险覆盖度、患者教育以及公共宣传上均投入了大量的资源来营造促进医学创新转化的氛围。因此,无论是欧美还是中国,政府部门主导框架下,商业公司、学术机构以及临床部门协作下的标志物发现、转化和应用是当前标志物发现、应用与推广的主流模式。

在我国,新型标志物、新技术、新方法的应用与推广还面临着诸多非学术性环境的影响。例如,新产品如何与旧产品共存,替代周期、收费差异等都会影响新型标志物、新技术与新方法的推广。此外,包括医保在内的收费模式认定和应用场景设置均会延缓新兴产品的应用与推广,尤其是新型标志物项目,在我国更多的是以第三方收费的患者自费形式存在,严重限制了高质量、高临床价值标志物的推广。因而,在科技转化过程中,合理合法地与第三方机构积极开展基础与临床研究的转化也是当前检验医学临床转化的重要一环。

5 思考与展望

5.1 检验医学学科发展的思考与建议

针对检验医学研究范式新突破:目前检验医学的研究范式已经从单纯医学检验向多学科、多领域交叉融合发展,研究对象从群体向个体发展,标志物挖掘从常量向微量发展,检测技术从常规向高精密发展。针对检验医学研究范式提出如下建议:(1)组织基础医学、临床医学、生物学、化学和数理科学等多学科交叉团队,开展有组织的全链式创新研究;(2)多学科交叉推动疾病标志物发现,创建新型疾病标志物转化应用体系,加强转化和应用研究。

针对新技术与新方法促进检验医学发展的思考:(1)如何有效结合临床大数据和生物大数据,并通过计算机科学结合转化成各种应用模型仍面临挑战;(2)各项体内外检测技术可产生海量数据,这些数据变化应如何与人体健康状况或细胞状态相关联,进而实现对疾病发展动态的检测和对人体健康的评估,仍需要探索;(3)目前很多指标的检测面临时空生物学的时间节律问题,未来能否利用这些技术实现对这些指标的检测尤为重要。

针对多学科交叉下检验医学的创新研究:检验医学是交叉特征明显的学科,尽管目前已有大量交叉学科研究正在开展并取得了阶段性成果,未来仍

需对学科交叉下检验医学的创新研究进行如下准备。(1)须建立更为合理的交叉合作机制,针对重大疾病充分凝练关键临床和科学问题,坚持更为长久的交叉合作和探索,促进新型标志物鉴定工作的持续开展;(2)标志物检测的方法学须进一步优化,提高标志物鉴定和检测的准确性和稳定性,从标志物数量多过渡到标志物质量优;(3)对已经发现的潜在标志物,可依托实验室自建检测(Laboratory Developed Tests, LDT)新政策,结合真实世界研究同步推进其研究和转化应用,真正落实标志物的临床诊断价值。

针对新时代检验医学学科发展方向与思考:(1)我国检验医学缺乏自主发现的临床标志物,缺少自主知识产权的新技术、新方法及相关设备。为了应对上述问题,我国需要进一步增加自主力度,加强政策引导,多学科合作,搭建高能级平台,从而强化人才培养;搭建基于检验医学的基础与应用研究中心,建立健全多学科交叉型人才培养和鼓励等措施,通过系统培训和实践锻炼来提高专业水平,努力培养学科/学术带头人,从而共同推动学科发展;鼓励学科交流,通过国内外研修的方式来提高从业人员的学术视野,可通过实施导师制度,从而使年轻的检验医学从业人员快速成长;此外,应完善激励机制,激发从业人员的积极性与创造性等。(2)来自实验室的基础与临床研究证实组学技术在重大慢性疾病以及罕见病诊断中极具潜力,尤其是基于多种类型无创样本的多维度组学研究在疾病发生与动态发展、分子分型与临床干预中极具应用潜力,但也面临临床标准化等各类难题,因而建立健康人或具有医学决定水平的指标参考范围对于多组学标志物的临床应用尤为重要。(3)人工智能、新型探针以及基于 ctDNA/RNA 的液态活检技术等新型检测技术的发展,在肿瘤等各类慢性重大疾病的诊断中起到了不可替代的作用。然而,在进一步发展新型检测技术的同时,如何更好地衔接临床,加速新兴技术的临床转化面临着重大的挑战。

5.2 检验医学未来的主要研究方向与关键科学问题

目前,国际上对于检验医学的发展主要关注新型标志物的挖掘及新技术的开发,尤为看重对重大疾病的早期快速诊断以及对复杂慢性疾病的风险预测标志物发现。其目的是最大程度地识别个体差

异,推动检验医学的精准化,通过高通量测序、各类组学等手段,为每位患者提供个性化的检验项目,实现个体化诊断和治疗^[71]。在现代医学领域,个体化检验以其针对性强、精度高的特点日益受到重视^[72]。而其得以顺利发展,则须通过多学科交叉来促进检验技术实现创新性突破。近年来,基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学等领域不断涌现大量全新标志物,且结合测序技术的突破,质谱分析、液体活检和微流控芯片等高新技术迅速崛起,为检验技术的发展提供了坚实的支持^[73-75]。同时,如何更好地开发和利用这些高新技术,构建大规模、快速、精准、标准化的检验平台是检验医学发展需要考虑的重要问题。自动化和智能化技术的应用将大幅度提高检验工作效率和检验质量。自动化样本处理系统可以减少人为误差,而人工智能和机器学习算法则能对检验数据进行深度分析,提供更准确的诊断信息^[76]。各种高新技术的开发和应用产生了大量复杂、多维度的巨大数据集^[77]。然而目前检验信息系统的巨大潜力尚未被开发,检测的数据没有得到深度的挖掘和利用,使得无法捕获隐藏在数据中的有价值的信息^[78]。因此需要通过引入先进的数据分析技术对海量检验数据进行深度挖掘和分析,从而发现新的疾病标志物和诊断模型,完善实验室数据质量评价体系,并推动临床科研的发展^[79-81],如利用生物信息学算法平台分析目前实验室现有数据,从而建立疾病风险预警模型并科学地设置参考区间^[82, 83]。综上,这些方向的发展将推动检验医学的进步,从而力争实现医疗效能和检验精准度的飞跃式进步。

本文在充分分析研讨国际发展前沿、我国领域发展现状和不足、队伍建设和人才培养等方面之后,针对检验医学未来的主要研究方向提出了以下三方面内容:

(1) 组学与大数据方面的研究:进一步提高标志物检测的灵敏度、准确性和跨人群的稳健性;加强整合大数据、多组学数据分析的规范性、准确性和一致性;合理利用当前临床检测中产生的大数据;密切相关当前多组学驱动下的疾病标志物发现与基础研究模式。

(2) 交叉科学与检验方法学方面的研究:进一步关注交叉新领域和新方向,鉴定并验证与重大疾病密切相关的关键标志物;有效结合实验室诊断与

现有多学科交叉的新方法新技术之间的联系,从底层构建新的检测模式。

(3) 转化应用方面的研究:发现新型早期生物标志物,真正改善疾病的预警作用;探究新技术与新型标志物在临床应用中的瓶颈问题,更好地促进新技术与新型标志物的临床转化应用。

在以上研究方向的基础上,本文结合目前国家重大战略需求、实际危害人民生命健康的重大疑难疾病特点以及临床检验中面临的实际问题,提出了一些有待解决的具体科学问题:生态系统观与生命活动标志物,亚健康状态极早期疾病预警标志物的发现,检验医学大数据与疾病诊断和检测,体液多组学与新型分子标志物研究,血液样品的空间多组学原位成像,尿液蛋白质组研究在临床检验中的探索与应用,高精度空间组学成像与医学检验,新型肿瘤生物标志物的发现和检验策略,重大慢性疾病的人体微生物组新标志物挖掘,复杂遗传代谢病的代谢修饰本质及相关标志物挖掘,重大感染性疾病的新颖特异生物标志物研发和机制研究,生物力学、相分离及纳米孔道技术与检验医学,新型探针及液态活检技术在重大疾病诊断中的应用,体液中无机离子的多重检测与临床意义的分析,重大疾病治疗的药物反应生物标志物的检验医学研究,类器官芯片与代谢性疾病生物标志物发现,基于人工智能技术构建疾病预警分子诊断智慧医疗体系,可穿戴诊疗设备的研发与应用,基于诊疗路径的常见重大疾病诊断模型及检验新技术研究,多中心数据规范化与共享平台的建立等。期待通过解决包括上述问题在内的一系列科学问题,进一步推动与检验医学相关的技术进步与人才培养,最终服务于临床诊断的需求和人民生命健康的改善。

参 考 文 献

- [1] Ge YJ, Wu BS, Zhang Y, et al. Genetic architectures of cerebral ventricles and their overlap with neuropsychiatric traits. *Nature Human Behaviour*, 2024, 8: 164—180.
- [2] Counts SE, Ikonovic MD, Mercado N, et al. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(1): 35—53.
- [3] Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*, 2023, 616(7957): 553—562.

- [4] Zhou WY, Sailani MR, Contrepois K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*, 2019, 569(7758): 663—671.
- [5] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*, 2015, 523(7559): 177—182.
- [6] Liu MF, Liu Y, Zhou R, et al. Absence of NOTCH1 mutation and presence of CDKN2A deletion predict progression of esophageal lesions. *The Journal of Pathology*, 2022, 258(1): 38—48.
- [7] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 2018, 554(7691): 249—254.
- [8] Shen SY, Singhania R, Fehringer G, et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature*, 2018, 563(7732): 579—583.
- [9] Im H, Shao HL, Park YI, et al. Label-free detection and molecular profiling of exosomes with a nano-plasmonic sensor. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(5): 490—495.
- [10] Koch C, Reilly-O'Donnell B, Gutierrez R, et al. Nanopore sequencing of DNA-barcoded probes for highly multiplexed detection of microRNA, proteins and small biomarkers. *Nature Nanotechnology*, 2023, 18(12): 1483—1491.
- [11] Brinkerhoff H, Kang ASW, Liu JQ, et al. Multiple rereads of single proteins at single-amino acid resolution using nanopores. *Science*, 2021, 374(6574): 1509—1513.
- [12] Xing YZ, Dorey A, Jayasinghe L, et al. Highly shape- and size-tunable membrane nanopores made with DNA. *Nature Nanotechnology*, 2022, 17(7): 708—713.
- [13] Zhang H, Qiu XP, Zou YR, et al. A dye-assisted paper-based point-of-care assay for fast and reliable blood grouping. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(381): eaaf9209.
- [14] Zhang H, Liu RN, Li QM, et al. Flipped quick-response code enables reliable blood grouping. *ACS Nano*, 2021, 15(4): 7649—7658.
- [15] Sun ZX, Chen XH, Niu RY, et al. Liposome fusogenic enzyme-free circuit enables high-fidelity determination of single exosomal RNA. *Materials Today Bio*, 2023, 19: 100613.
- [16] Hajivalili M, Baghaei K, Mosaffa N, et al. Engineering tumor-derived small extra cellular vesicles to encapsulate miR-34a, effectively inhibits 4T1 cell proliferation, migration, and gene expression. *Medical Oncology*, 2022, 39(5): 93.
- [17] Chen XH, Deng Y, Niu RY, et al. Cancer-derived small extracellular vesicles PICKER. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(38): 13019—13027.
- [18] Zheng H, Li M, Dai JY, et al. Double input capacitively coupled contactless conductivity detector with phase shift. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(20): 10065—10070.
- [19] Zhang SF, Yuan HY, Xiao D. A study on double inputs direct contact and single output capacitively coupled conductivity detector. *Sensors*, 2022, 22(7): 2729.
- [20] Miao F, Wu D, Liu ZD, et al. Wearable sensing, big data technology for cardiovascular healthcare: Current status and future prospective. *Chinese Medical Journal*, 2022, 136(9): 1015—1025.
- [21] Tang W, Sun QJ, Wang ZL. Self-powered sensing in wearable Electronics—A paradigm shift technology. *Chemical Reviews*, 2023, 123(21): 12105—12134.
- [22] Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*, 2013, 501(7467): 338—345.
- [23] Ren XW, Zhang L, Zhang YY, et al. Insights gained from single-cell analysis of immune cells in the tumor microenvironment. *Annual Review of Immunology*, 2021, 39: 583—609.
- [24] Xia YN, Whitesides GM. Soft lithography. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, 37(5): 550—575.
- [25] Jang KJ, Otieno MA, Ronxhi J, et al. Reproducing human and cross-species drug toxicities using a Liver-Chip. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(517): eaax5516.
- [26] Ma LD, Wang YT, Wang JR, et al. Design and fabrication of a liver-on-a-chip platform for convenient, highly efficient, and safe in vitro culture of 3D hepatic spheroids. *Lab on a Chip*, 2018, 18(17): 2547—2562.
- [27] Meng Q, Wang Y, Li YJ, et al. Hydrogel microfluidic-based liver-on-a-chip: Mimicking the mass transfer and structural features of liver. *Biotechnology and Bioengineering*, 2021, 118(2): 612—621.
- [28] Miri AK, Khalilpour A, Cecen B, et al. Multiscale bioprinting of vascularized models. *Biomaterials*, 2019, 198: 204—216.
- [29] Sun W, Chen YQ, Luo GA, et al. Organs-on-chips and its applications. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2016, 44(4): 533—541.
- [30] Low LA, Mummery C, Berridge BR, et al. Organs-on-chips: Into the next decade. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(5): 345—361.
- [31] Danku AE, Dulf EH, Braicu C, et al. Organ-on-A-chip: A survey of technical results and problems. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10: 840674.
- [32] Nithin R, Aggarwal A, Sravani AB, et al. Organ-on-A-chip: An emerging research platform. *Organogenesis*, 2023, 19(1): 2278236.

- [33] Huang LL, Chen YH, Lin Y, et al. Genome-wide analysis identified 17 new loci influencing intraocular pressure in Chinese population. *Science China Life Sciences*, 2019, 62(2): 153–164.
- [34] Cao LW, Huang C, Zhou DC, et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*, 2021, 184(19): 5031–5052. e26.
- [35] Sun J, Zhao JH, Jiang FY, et al. Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome. *Genome Medicine*, 2023, 15(1): 75.
- [36] Chen F, Dai XD, Zhou CC, et al. Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. *Gut*, 2022, 71(7): 1315–1325.
- [37] Li B, Liu CC, Pan WL, et al. Facile fluorescent aptasensor using aggregation-induced emission luminogens for exosomal proteins profiling towards liquid biopsy. *Biosensors & Bioelectronics*, 2020, 168: 112520.
- [38] Gao J, Zhao XM, Hu SX, et al. Gut microbial DL-endopeptidase alleviates Crohn's disease via the NOD2 pathway. *Cell Host & Microbe*, 2022, 30(10): 1435–1449. e9.
- [39] Li XL, Xu XH, Wang KW, et al. Fluorescence-amplified origami microneedle device for quantitatively monitoring blood glucose (adv. mater. 29/2023). *Advanced Materials*, 2023, 35(29): 2370205.
- [40] Fredj Z, Wang PB, Ullah F, et al. A nanoplatfrom-based aptasensor to electrochemically detect epinephrine produced by living cells. *Mikrochimica Acta*, 2023, 190(9): 343.
- [41] Yuan XL, Darcie T, Wei ZY, et al. Microchip imaging cytometer: Making healthcare available, accessible, and affordable. *Opto-Electronic Advances*, 2022, 5(11): 210130.
- [42] Guan SJ, Fu QQ, Wang D, et al. Point-of-care urinalysis with one drop of sample using an aggregation-induced emission luminogen under the coffee-ring effect. *ACS Sensors*, 2022, 7(11): 3481–3490.
- [43] Ge XX, Gao M, He BR, et al. Rapid and high-throughput testing of antifungal susceptibility using an AIEgen-based analytical system. *Biomaterials*, 2022, 287: 121618.
- [44] Yu LY, Yang S, Liu ZY, et al. Programming a DNA tetrahedral nanomachine as an integrative tool for intracellular microRNA biosensing and stimulus-unlocked target regulation. *Materials Today Bio*, 2022, 15: 100276.
- [45] Dong JZ, Feng T, Thapa-Chhetry B, et al. Machine learning model for early prediction of acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care. *Critical Care*, 2021, 25(1): 288.
- [46] Liu H, Li HY, Han L, et al. Inflammatory risk stratification individualizes anti-inflammatory pharmacotherapy for acute type A aortic dissection. *The Innovation*, 2023, 4(4): 100448.
- [47] Wang BL, Wei WX, Shao Z, et al. Establishment of a machine learning model for early and differential diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma using laboratory routine data. *Advanced Intelligent Systems*, 2021, 3(9): 2100033.
- [48] Wang BL, Jing J, Huang XC, et al. Establishment of a knowledge-and-data-driven artificial intelligence system with robustness and interpretability in laboratory medicine. *Advanced Intelligent Systems*, 2022, 4(5): 2100204.
- [49] Zhang J, Wang X, Ni G, et al. Fast and accurate automated recognition of the dominant cells from fecal images based on Faster R-CNN. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 10361.
- [50] 刘畅, 程少杰, 李卫滨, 等. 基于卷积神经网络的外周血白细胞分类. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37(1): 17–24.
- [51] Liu ZG, Liang JH, Hu HZ, et al. Development of an effective neutralizing antibody assay for SARS-CoV-2 diagnosis. *International Journal of Nanomedicine*, 2023, 18: 3125–3139.
- [52] Tehrani F, Teymourian H, Wuerstle B, et al. An integrated wearable microneedle array for the continuous monitoring of multiple biomarkers in interstitial fluid. *Nature Biomedical Engineering*, 2022, 6(11): 1214–1224.
- [53] Avram R, Olgin JE, Kuhar P, et al. A digital biomarker of diabetes from smartphone-based vascular signals. *Nature Medicine*, 2020, 26(10): 1576–1582.
- [54] Tobias DK, Merino J, Ahmad A, et al. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nature Medicine*, 2023, 29(10): 2438–2457.
- [55] Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: Current status and future promises. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2023, 19(3): 305–314.
- [56] Stevenson-Hoare J, Heslegrave A, Leonenko G, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 2023, 146(2): 690–699.
- [57] Dbouk M, Abe T, Koi C, et al. Diagnostic performance of a tumor marker gene test to personalize serum CA19-9 reference ranges. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2023, 29(20): 4178–4185.

- [58] Baysoy A, Bai ZL, Satija R, et al. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2023, 24(10): 695—713.
- [59] Van den Eynden J, Umopathy G, Ashouri A, et al. Phosphoproteome and gene expression profiling of ALK inhibition in neuroblastoma cell lines reveals conserved oncogenic pathways. *Science Signaling*, 2018, 11(557): eaar5680.
- [60] Wang L, Zhuang Y, Yu Y, et al. An ultrasensitive method for detecting mutations from short and rare cell-free DNA. *Biosensors & Bioelectronics*, 2023, 238: 115548.
- [61] Bian XQ, Zhang YD, Li N, et al. Ultrasensitive quantification of trace amines based on N-phosphorylation labeling chip 2D LC-QQQ/MS. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2023, 13(3): 315—322.
- [62] Wang LQ, Wang XJ, Wu YG, et al. Rapid and ultrasensitive electromechanical detection of ions, biomolecules and SARS-CoV-2 RNA in unamplified samples. *Nature Biomedical Engineering*, 2022, 6(3): 276—285.
- [63] Zhang J, Wu JC, Wang GZ, et al. Extracellular vesicles: Techniques and biomedical applications related to single vesicle analysis. *ACS Nano*, 2023, 17(18): 17668—17698.
- [64] Zhou BT, Xu KL, Zheng X, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5: 144.
- [65] Hoshino A, Kim HS, Bojmar L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. *Cell*, 2020, 182(4): 1044—1061. e18.
- [66] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, 2019, 569(7758): 655—662.
- [67] Hou JK, Wei YJ, Zou J, et al. Integrated multi-omics analyses identify anti-viral host factors and pathways controlling SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 2024, 15: 109.
- [68] Montaner J, Ramiro L, Simats A, et al. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke. *Nature Reviews Neurology*, 2020, 16(5): 247—264.
- [69] Acs B, Ahmed FS, Gupta S, et al. An open source automated tumor infiltrating lymphocyte algorithm for prognosis in melanoma. *Nature Communications*, 2019, 10: 5440.
- [70] Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ, et al. Epigenetics in renal cell cancer: Mechanisms and clinical applications. *Nature Reviews Urology*, 2018, 15(7): 430—451.
- [71] Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19): 4781.
- [72] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793—795.
- [73] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: Current technology and clinical applications. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1): 131.
- [74] Zhong YM, Xu F, Wu JH, et al. Application of next generation sequencing in laboratory medicine. *Annals of Laboratory Medicine*, 2021, 41(1): 25—43.
- [75] Moonen DH, Kohlhagen M, Dasari S, et al. Utilizing mass spectrometry to detect and isotype monoclonal proteins in urine: Comparison to electrophoretic methods. *Clinical Chemistry*, 2023, 69(7): 746—753.
- [76] Spies NC, Farnsworth CW, Wheeler S, et al. Validating, implementing, and monitoring machine learning solutions in the clinical laboratory safely and effectively. *Clinical Chemistry*, 2024, 70(11): 1334—1343.
- [77] Padoan A, Plebani M. Flowing through laboratory clinical data: The role of artificial intelligence and big data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2022, 60(12): 1875—1880.
- [78] Kinkorová J, Topolčan O. Biobanks in the era of big data: Objectives, challenges, perspectives, and innovations for predictive, preventive, and personalised medicine. *The EPMA Journal*, 2020, 11(3): 333—341.
- [79] Ma CC, Yu Z, Qiu L. Development of next-generation reference interval models to establish reference intervals based on medical data: Current status, algorithms and future consideration. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2024, 61(4): 298—316.
- [80] Tomašev N, Glorot X, Rae JW, et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature*, 2019, 572(7767): 116—119.
- [81] van Rossum HH, Holdenrieder S, Ballieux BEPB, et al. Investigating the current harmonization status of tumor markers using global external quality assessment programs: A feasibility study. *Clinical Chemistry*, 2024, 70(4): 669—679.
- [82] Wu XF, Li WY, Tu HK. Big data and artificial intelligence in cancer research. *Trends in Cancer*, 2024, 10(2): 147—160.

[83] Bohn MK, Bailey D, Balion C, et al. Reference interval harmonization: Harnessing the power of big data analytics to derive

common reference intervals across populations and testing platforms. *Clinical Chemistry*, 2023, 69(9): 991–1008.

The Current Situation and Progression of Multidisciplinary Laboratory Medicine

Dong Fang^{1*} Linyong Du² Guoxin Liang³ Chenhui Wang⁴ Yan He⁵ Hezhi Fang⁶
Jianxin Lyu⁷ Zhenglin Yang⁴ Hong Shang³ Dou Dou¹ Zhangcai Yan¹

1. *Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*
2. *School of Laboratory Medicine and Life Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325012*
3. *National Clinical Research Center for Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000*
4. *Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072*
5. *Guangdong Provincial Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Zhujiang Hospital, South Medical University, Guangzhou 510260*
6. *Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetic, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325012*
7. *Zhejiang Provincial People's Hospital/Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059*

Abstract In recent years, laboratory medicine has become the cutting-edge of life science, medical science, engineering, and several technical disciplines. Meanwhile, laboratory medicine is a key clinical translational direction of basic research. National Natural Science Foundation of China (NSFC) has been dedicated to promoting development of laboratory medicine through supporting the grant for discovery of new biomarkers and exploration of new technologies/methods in detection. With rapid development of other disciplines, more thinking is required for further progression and challenge of laboratory medicine. Based on the research results of the 356th Shuangqing Forum of NSFC, we focus on “the development situation and tendency of laboratory medicine research paradigm”, “new technology/method promotes development of laboratory medicine”, “multiple disciplines integration drives innovation of laboratory medicine” and “clinical translational challenge of the new era of laboratory medicine” these four topics, to facilitate the high-quality development of laboratory medicine.

Keywords laboratory medicine; research paradigm; new technology/method; multiple disciplines integration; biomarker; clinical translational research

(责任编辑 贾祖冰 张强)

* Corresponding Author, Email: fangdong@nsfc.gov.cn