

· 科学论坛 ·

即时检验技术：形成、发展与演变^{*}

邱晓沛^{1,2†} 胡孝林^{3†} 张洪¹ 顾玮² 王永忠³ 罗阳^{1,2**}

1. 重庆大学附属人民医院检验科, 重庆 400013
2. 重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心, 重庆 400030
3. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044

[摘要] 即时检验是指在采样现场进行并能够快速得到检验结果的一类检测方法。因具有响应速度快、灵敏度高、特异性好、操作简便的优势, 尤其适用于紧急救治环境或者医疗资源匮乏的地区。近年来在主动健康的背景下, 即时检验朝着小型化、集成化、智能化方向发展, 基于可穿戴的即时检验技术逐步成为未来个性化预警的潜在方案。本文综述了即时检验的发展历程, 阐述了其从单时相检测到个性化可穿戴监测的特征变化, 强调了即时检验的技术难点从提高检测灵敏度到实现智能监测、预警的演变。针对临床对个体化健康管理需求的增加, 本文提出了“健康全息检验”的概念, 并探讨了其未来发展的方向以及实施过程中的挑战与解决方案, 旨在为全民健康提供新思路 and 理念, 进而促进即时检验领域的发展。

[关键词] 即时检验; 可穿戴; 疾病预警; 健康全息检验; 全生命周期

随着国民生活水平的提高, 我国以心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、糖尿病、慢性肾病、恶性肿瘤等为主的慢性非传染性疾病发病率正逐年上升。根据《2023 年世界卫生统计》报告显示, 我国 30 岁至 69 岁人群中慢性非传染性疾病患病率已达 15.9% (近 1/6)^[1], 已成为我国居民的主要死因, 严重威胁国民健康。目前, 我国已把保障人民健康放在优先发展的战略位置, 强调从被动医疗模式向主动健康



罗阳 重庆大学医学院副院长, 重庆大学附属人民医院检验科主任, 重庆市临床检验中心副主任, 国家杰出青年科学基金获得者。主要从事重要疾病早期标志物筛选与检测、疾病现场快速检测、生物分子高精度识别和生物传感以及新型纳米医学同步诊疗技术的基础和应用基础研究。

在 *Sci Transl Med*, *Nat Commun*, *J Am Chem Soc* 等 CNS 子刊和行业顶刊发表高水平学术论文 80 余篇。曾获国家科技进步奖二等奖、重庆市技术发明奖一等奖、重庆市科技进步奖一等奖、中华医学科技奖青年奖等。



邱晓沛 重庆大学临床医学博士研究生, 主要围绕外周循环中新型标志物检测及其快速检测新技术的构建展开研究, 以第一作者发表 SCI 论文 8 篇, 获国家发明专利 3 件、国家级奖项 1 项、省部级奖项 2 项。获国家自然科学基金 1 项。



胡孝林 重庆大学生物医学工程博士研究生。主要围绕快速检测技术展开研究, 作为第一作者发表 SCI 论文 4 篇、CSCD 核心论文 3 篇, 获国家发明专利 1 件、国家级奖项 1 项、省部级奖项 4 项。

模式的转变, 这就需要更多的检验技术手段对健康状况进行实时监测与动态预警。

目前, 疾病的检测和诊断主要依赖于临床实验室, 然而临床实验室检测需要大型仪器设备、专业的技术人员和基础设施, 难以满足在资源有限或复杂

收稿日期: 2024-06-04; 修回日期: 2024-12-20

^{*} 本文根据国家自然科学基金委员会第 356 期“双清论坛”讨论的内容整理。

[†] 共同第一作者。

^{**} 通信作者, Email: luoy@cqu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82125022, 82202633, 82241059)、国家重点研发计划(2022YFC2009600, 2022YFC2009603)的资助。

情况下疾病大规模筛查和快速检测的要求^[2]。即时检验(Point-of-Care Testing, POCT)因具有快速、实时检测、操作简单、不受地点限制等优势,在疾病诊断、监测和管理中扮演着越来越重要的角色^[3]。

早期的 POCT 主要集中在血糖监测、心脏标志物检测等领域,这些便携式的检测设备极大地方便了糖尿病患者和心脏病患者的日常管理。随着分子生物学技术的发展,POCT 技术迅速扩展到传染病监测、肿瘤标志物检测等领域。特别是在新冠疫情等公共卫生事件中,公众对快速检测技术的需求急剧增加,推动了 POCT 在疫情防控中的应用,展示了其在紧急情况下能迅速筛查感染者并采取相应措施,减缓疫情传播的重要作用。随着医疗重心转向疾病预防、早期诊断以及慢病监测,现代医疗对以患者为中心的便携式可穿戴 POCT 技术的需求也日益增加,其中部分便携式可穿戴检测设备已在社区、家庭环境中广泛用于疾病诊断和健康状态监测等方面^[4-6]。同时,随着全民健康生态的重构,开创自我管理、精准分析、智能预警、指导用药的健康全息检验新模式将是即时检验技术未来发展的方向。

本文综述了即时检验技术的发展历程(图 1),从单时相点检测到个性化可穿戴监测技术的发展,再结合健康全息理念,探讨了 POCT 未来演变的方向,进一步展望了 POCT 未来所面临的机遇与挑战。

1 现场快速检测推动单时相点即时检验的形成与发展

1.1 单时相即时检验的发展

单时相 POCT 即在单一时间、不依赖实验室进行的临床检验策略。其最早可追溯到公元前 1500 年,研究者通过观察蚂蚁是否被尿液吸引进而诊断糖尿病。1887 年,强生公司研发出世界第一台血糖仪。1971 年,Faulk 和 Taylor 首次将纳米金与抗体结合检测沙门氏菌^[4],开创了以免疫标记为特征的时代,为 POCT 概念的提出及后续发展奠定了重要基础。1995 年,美国临床化学年会首次提出 POCT 概念并进行规范。2003 年,世界卫生组织发布 POCT 标准:ASSURED,即经济(Affordable)、超敏(Sensitive)、特异(Specific)、简便(User-friendly)、快速且可重复(Rapid and Robust)、无需仪器(Equipment-free)和易获取(Delivered)。近年来,随着纳米科技、人工智能等新技术赋能,POCT 从多步法、单一靶标检测拓展至“样本—结果”一步法、多重分析,大跨步迈向智能化、信息化新时代,渗透到慢病患者健康管理中。

1.2 单时相即时检验的应用

在主动健康战略的推动下,POCT 在提升临床诊疗效率和降低医疗成本方面扮演着关键角色。POCT 设备具有高效的检测性能和即时响应能力,因此在病原体识别、流行病防控等领域的应用尤为



图 1 即时检验的发展与应用

突出。单时相即时检验的发展包括三个阶段: 定性 POCT 时代、超敏 POCT 时代、x-POCT 时代 (图 2)。其中, 侧流层析试纸 (Lateral Flow Assays, LFAs) 因其快速、低成本、无需外力驱动等优势^[5], 成为推动单时相 POCT 发展的核心技术, 在细菌、病毒、小分子检测中展现出显著优势。然而, 传统免疫 LFAs 依赖抗体与目标蛋白之间的结合反应, 而蛋白类标志物通常在疾病发展过程中出现较晚, 这使得它们在疾病早期阶段的检测效率较低。相比之下, 基于核酸标志物的 LFAs 能够直接检测病原体的遗传物质 (RNA 或 DNA), 实现更早期的疾病诊断, 尤其在传染病防控中具有明显优势。唐玉国等^[6]基于杂交捕获免疫荧光分析技术, 研发出无扩增核酸免疫试纸及荧光分析设备, 可在一小时内实现“样本—结果”的新冠病毒 RNA 直接定量检测。然而, 血液、尿液等临床样本中含有大量的干扰物质, 传统核酸 LFAs 仍缺乏复杂生物基质中痕量标志物甄别所需的灵敏度。近年来, 科研人员在信号标记和信号扩增两方面展开探索, 以提高核酸 LFAs 的灵敏度。新型纳米材料 (如量子点、金属有机骨架、金纳米颗粒、二硫化钼纳米片等) 因其具有高表面积、优异的光学特性等优势, 可替代传统的胶体金作为信号标记, 显著提高 LFAs 分析性能。McKendry 等^[7]将荧光纳米金刚石作为信号标签, 通过微波调节发射强度与频域分析, 将 LFAs 灵敏度提高 98 000 倍, 可提前 16 天检测出人类免疫缺陷病毒。此外, 恒温扩增技术, 例如环介导等温扩增 (Loop-Mediated Isothermal Amplification, LAMP)、滚环扩增 (Rolling Circle Amplification, RCA)、重组酶聚合酶扩增 (Recombinase Polymerase Amplification, RPA)、杂交链式反应 (Hybridization Chain Reaction, HCR)、CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) 系统等^[8]可在 1 小时内实现指

低浓度标志物甄别中的应用。2018 年 *Science* 报道的 SHERLOCK^[9]、DETECTR^[10] 等平台, 利用 CRISPR 系统的反式切割活性, 突破传统信号放大及输出模式, 将病毒检测的灵敏度提高到 aM 水平, 但其灵敏度依赖于靶标的预扩增。电化学技术因其具有超高灵敏度、可定量和易集成化等优势, 可与等温扩增、便携式设备整合用于核酸、蛋白和小分子等生物标志物检测。李冰凌等^[11]开发了一种基于 LAMP 的便携式电化学设备用于病原微生物检测, 其具有超高的灵敏度、特异性, 较低的背景信号、“一步反应”等优势, 最低检出限低至 1 拷贝/微升。然而, 上述 LFAs 受限于空间容量、信号干扰和检测精度, 每个靶标需要特异性探针, 试纸的反应区数量有限, 且不同靶标之间可能产生交叉反应, 因此均难以实现多靶标同步检测。

随着多组学技术的发展, 基于单一生物标志物的临床证据不足以对疾病进行诊断或监测, 也对单时相 POCT 提出更高的要求。过去十年内, 基于纸基、微流控芯片、微阵列技术^[12]的多路现场即时检验 (Multiplexed Point-of-Care Testing, x-POCT) 技术促进了诊断模式从集中式向分散式转变, 其具有以下优势: (1) 样本消耗少且易于获取; (2) 较少的用户干预或集成的自动化操作系统; (3) 提供准确的定量结果, 符合国际质量标准; (4) 允许在单个样本中检测多个标志物; (5) 可同时检测多个样本。其中, 纸基 x-POCT 由于无需仪器设备、易于操作、成本较低等优势, 是较好的定性 x-POCT 方法。例如, 利用表面增强拉曼散射 (Surface Enhancement of Raman Scattering, SERS) 技术^[13], 肖瑞等^[14]开发基于 CRISPR-Cas12a 的 SERS-LFAs, 通过监测 SERS 标签的特征拉曼峰强度直接识别待测靶标。该技术无需预扩增步骤即可直接定量 HIV-1 DNA, 最低检出限达到 0.3 fM, 具有超高灵敏度, 整个检测过程可在 1 小时内完成, 在 POCT 领域具有巨大潜力。然而, 纸基 x-POCT 仍受限于重复性低, 样品消耗高等缺陷。微流控 x-POCT 通过多通道设计、精确控制反应条件和集成多功能单元, 能够同时处理多个靶标样本, 减少信号干扰并提高检测的灵敏度与准确性, 适用于复杂样本中的多靶标同步检测。美国 Alere 公司研发的 Triage 平台可在 20 分钟内实现血液中 20 种标志物分析^[15], 并已用于心肌梗死相关生物标志物检测, 但其灵敏度难以达到临床早期诊断的需求。魏大程等^[16]开发了一种双模式、多分类的微流控 x-POCT 平台, 通过将电化学发光

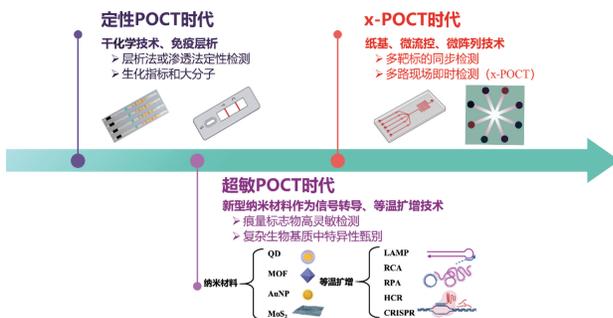


图 2 单时相即时检验的发展

传感器和场效应晶体管传感器集成在微流控芯片中,可在5分钟内实现多种传染性疾病的标志物检测,并整合机器学习分类器生成三维超平面用于不同疾病诊断,显著增强该方法的抗干扰能力,501例临床样本检测结果准确性达99%。基于微阵列的x-POCT技术是临床上应用最为广泛的高通量技术。通过荧光^[17]、化学发光^[18]、电化学^[19]等方法作为信号读出方式,微阵列x-POCT芯片已被用于多种疾病诊断。Kurabayashi等^[20]开发了基于局部表面等离子体共振的高通量、无标签微阵列芯片,仅需1微升血清,即可实现复杂样本中6种细胞因子的多重分析,检测范围达5~20 pg/mL浓度。尽管微阵列x-POCT具有极高的分析性能,但其设计复杂、成本高,仍难以实现广泛的临床应用。

综上所述,单时相POCT技术在主动健康战略的推动下,凭借其高效、便捷的特点,逐步成为提升临床诊疗效率和降低医疗成本的关键工具。随着单时相POCT向超敏POCT和x-POCT时代发展,纳米材料的应用及信号扩增技术的丰富不断提高了检测灵敏度和通量。然而,尽管单时相POCT可定时、定点检测某种疾病,但其不具备时间分辨性,且极易受生理状态和环境的影响,其局限性也促使了对更加全面、持续监测需求的提出。

2 可穿戴监测管理促进个性化即时检验的发展与演进

在国家大力倡导主动健康的背景下,疾病管理模式从以“治病”为中心向以“健康监测”为中心转变,POCT也延伸出“连续、个性化管理”的发展方向。随着远程医疗、移动医疗和电子医疗模式的提出,可连续和远程监测的个性化可穿戴设备发展迅速(图3),其通过长期收集患者的生理健康数据提供可靠的临床诊断,通过居家监测个体健康状况以减少患者的住院支出,为个性化的医疗提供解决方案。

2.1 个性化可穿戴监测的应用

随着人们生活方式、疾病谱等不断演变,影响健康的风险因素不断增多,医疗保障面临更多挑战。高度集成的个性化可穿戴设备已广泛应用于实时监测与多种疾病的发生和发展密切相关的危险因素,其应用范围覆盖从出生前到死亡的全生命周期,全面保障人民健康。

妊娠期疾病每年可导致约260万例胎儿死亡,严重威胁胎儿健康^[21]。实时监测孕期羊水中物质

成分可为疾病的早期干预和预警提供重要依据^[22]。张晔等^[23]提出了一种植入式电化学纤维传感器,该传感器能够实时监测妊娠期羊水中的关键指标(包括乳酸、葡萄糖、一氧化氮和pH等),在复杂的动态条件下展现了小于0.3%的波动响应性能,准确率超过98%,可用于宫内缺氧、宫内感染和胎儿生长受限等疾病的早期预警,将胎儿存活率提高至95%。超过80%的新生儿在出生后的第一周内会出现黄疸症状,胆红素的实时监测对及时治疗和改善预后至关重要。Hiroki Ota等^[24]利用聚二甲基硅氧烷透镜获得高强度的信号并提高设备与皮肤之间的黏附性,开发了一种可穿戴胆红素监测设备,能同时监测新生儿前额的胆红素水平、心率以及血氧饱和度,从而实现新生儿黄疸早期预警。荷尔蒙的个性化监测对于评估女性的生育能力和维护其整体健康至关重要,基于此,高伟团队^[25]成功研发了一种可穿戴适配体纳米生物传感器,能够原位监测汗液中雌二醇的水平,其灵敏度达到pM级,开辟了非侵入性、个性化生殖激素监测新途径。

随着老龄化进程的加速,健康管理领域面临着诸多挑战。老年慢性病已成为我国主要的疾病负担,其中心血管疾病尤为突出,发病率和死亡率均居首位^[26]。心血管疾病的早期诊断和预防,依赖于对心血管关键指标,例如心率、血压、血氧饱和度等的连续监测。近年来,基于生物电、光电和超声等技术^[27]的可穿戴传感器得到了广泛关注,用于从不同部位监测这些生命体征。其中,生物电传感器通过皮肤电极记录心脏电活动的信号,已用于心率监测。心脏的电信号反映了其节律、传导和功能状态,准确捕捉这些信号对于心脏健康的评估至关重要。传统的湿电极由于其对皮肤的刺激性和长时间佩戴的不

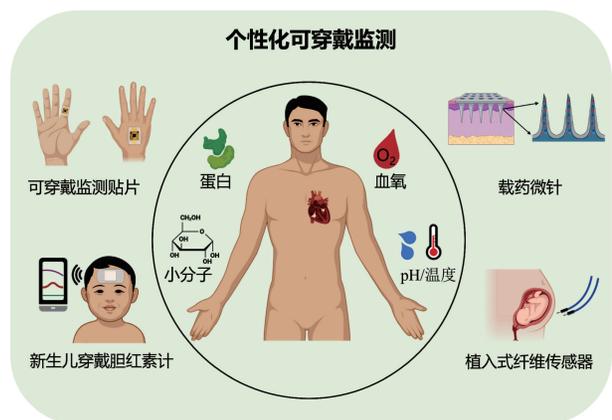


图3 个性化可穿戴监测的应用:不同类型的可穿戴传感器用于蛋白、小分子等生物标志物的动态监测以及用药指导

适感,逐渐被柔性、无刺激且生物相容性强的干电极替代,不仅提高了舒适性,也减少了信号噪声,从而提升了监测的精确度。光电传感器^[28] 通过利用 LED 光源照射皮肤,检测搏动动脉血容量变化,从而反映心血管系统的活动情况。该技术依赖于光的吸收和散射特性,通过光电探测器捕获血液中氧合血红蛋白和去氧血红蛋白引起的反射信号,进而实时监测血氧饱和度、血压和心率等指标。近年来,光电传感器技术有了显著进展,设备逐渐从传统的手腕式刚性电路芯片发展到更为灵活和贴合皮肤的超柔性、有机光子皮肤传感器,不仅提供了更高的灵敏度和准确性,还大幅提升了佩戴的舒适性,使得长时间监测成为可能。超声传感器利用压电薄膜产生的高频超声波测量身体内部结构或器官,可通过检测搏动动脉直径以监测心率。但现有的超声设备无法实现连续实时监测,且只能捕获皮肤上的信号。基于此,徐升团队^[29] 研发了一种可穿戴超声设备用于心脏连续成像,并允许在运动过程中从多个角度监测左心室。此外,该设备整合了深度学习模型,能够从连续的图像记录中自动提取左心室容积,并实时观察每搏输出量、心输出量和射血分数等关键指标,从而为心血管健康的评估提供了更为全面、精准的数据支持。

除心血管疾病外,糖尿病亦为老年人群体中的高发性疾病,其患病率已超 50%^[30]。血液中的葡萄糖浓度是评估糖尿病患者健康状况的关键指标,自 20 世纪 60 年代首个酶促葡萄糖生物传感器问世以来,血糖监测技术已从传统的试纸条发展到可穿戴、可植入设备,能够提供更高灵敏度和准确性的长期连续血糖监测。可穿戴葡萄糖监测设备彻底改变了糖尿病患者的管理模式,但其连续监测仍存在背景信号强、传感器稳定性较差、瞬时信号变化捕捉不精准等问题。近年来,基于电化学的可穿戴设备因能够通过汗液、组织液等生物流体获取数据,逐渐成为糖尿病管理的重要手段^[31],这些设备可与智能手机和云存储平台集成,实现实时监控和数据分析,但连续监测仍是亟待解决的问题。基于柔性可穿戴材料的电化学汗液贴片具有良好的柔韧性和舒适性,能够紧密贴合皮肤表面,使其能够实现葡萄糖、pH、湿度和温度等生理参数的长期实时监测,推动了无创健康监测技术的发展^[32]。通过电极改性、增强材料导电性、提升汗液收集效率以及集成载药系统等优化策略,柔性可穿戴贴片的灵敏度、特异性及可拓展性得到进一步提升。Kim 等^[33] 提出了一种集成反

馈透皮给药模块的可穿戴汗液血糖监测装置,其灵敏度可达 $25 \mu\text{A}/\text{cm}^2/\text{mM}$ 。当葡萄糖浓度超过设定阈值时,该装置可通过硅基微针贴片递送糖尿病药物,为糖尿病管理提供新的解决方案。此外,结合微针阵列进行间质液葡萄糖的直接监测,以及采用反向离子导入技术进行间质液采集和电化学分析的策略,可实现无创、连续的血糖监测。通过化学修饰、提升采集效率、增强电化学传导效率等措施,该系统在较宽的浓度范围内实现了超过 24 小时的葡萄糖连续监测。

2.2 个性化可穿戴监测的发展方向

个性化可穿戴监测通过柔性传感电子设备赋予的便携、可穿戴、远程监测等功能,改变了传统的集中式医疗服务模式,为医学检验技术在即时检验中的应用提供技术支撑,推动个性化、主动健康新模式的实现,从而提升我国整体医疗水平。目前,大多数可穿戴设备均依赖于转化为生物传感模式,在用于低水平生物标志物检测过程中主要需向以下两个方面发展:(1) 时间可分辨性,可穿戴传感器能够捕捉和记录生物标志物的时间波动,生物标志物在外周循环中的生物流体刷新率(采样时间)对监测结果的可靠性至关重要。而不同生物标志物捕获有效信息所需的时间不同。例如,急性应激反应监测的时间分辨率应达到每 10 分钟一次,以便准确进行压力荷尔蒙的定量分析^[34];在心理健康管理时,对于确定受试者的皮质醇昼夜节律管理,采样间隔可达数小时^[35];而对于类固醇激素(如黄体酮、雌二醇和黄体生成素等)的周期性波动监测,其时间分辨率需一个月^[36]。(2) 识别位点再生速率,每种类型的可穿戴传感平台的采样间隔均有下限(间隔采样时间)。Naik 团队所研究的微流体模型显示,汗液在其中的刷新时间为 2 分钟^[37],若采样间隔超过生物流体产生的生理极限,则这种做法将以增加不必要的功耗为代价,换取无实际价值的冗余信息。

3 健康全息检验开启即时检验的新纪元

目前,随着我们健康思维模式的转变,从以往以“疾病”为中心的被动医疗求助模式,逐渐过渡到以“健康”为中心的主动自我健康管理模式;同时,便携式可穿戴设备正朝着无创、微创以及多功能监测的方向演进;加之人工智能、医疗物联网、5G+北斗等新兴技术与医学检验技术的深度融合,我们对即时检验的认知正经历着变革和重新定义。在智能化时代背景下,未来即时检验技术需要具有自主管理、精

准分析、智能预警、指导用药等关键特性,由此我们提出了健康全息检验的概念。

3.1 健康全息检验的新概念

健康全息检验 (Omni-Health Testing, OHT) 是一种集健康监测和评估于一体的健康管理系统,旨在不受时间和空间影响的条件下进行个体的健康实时动态监测和分析,同时该系统通过集成人工智能与先进的数据分析算法,对所收集的健康数据进行深度挖掘,从而实现个体健康状态的全面评估(图4)。它能够识别潜在的健康风险,并发出预警信号,以便及时采取干预措施,以减轻疾病给患者及社会带来的负担。

OHT 检测的标志物可由疾病标志物扩展到健康标志物,进一步延伸至预测标志物。OHT 具有以下三个特点:(1) 自主管理性。可依托个性化穿戴设备,在任何时间段,对健康信息进行实时监测与采集,一旦监测数据超出阈值即可预警。(2) 时空分辨性。所采集的数据信息具备时间和空间的多维特性。在时间维度上,可实现信息的连续、不间断采集;在空间维度上,可适用于个体在任何场景下进行测试,以便对个体生命健康状态的全面评估。(3) 多样性。数据信息的来源和类型呈现多样性,包括但不限于生化信息、生理信息、物理信息等。可穿戴设备收集的大量数据通过人工智能技术进行处理,以总结规律,并持续进行算法的重复验证、修正

和更新,旨在探索更多健康标志物,以监测健康水平的相关性和变化规律,并为后续的有效干预提供数据支撑。

3.2 健康全息检验的发展需求与未来演变趋势

OHT 强调以个体为中心,将疾病风险因素置于预防阶段的核心位置,尤其注重四个重要时间节点对个人健康的影响,即生命未出生时、风险未出现时、病变未发生时、身体未衰老时。OHT 可根据不同目的,对个体特定时间节点进行精准监测和干预,进而构建一个全面且系统化的健康监测体系。随着临床对个体化健康管理需求的增加,OHT 将朝着以下几个方面演变。

(1) 自主管理

随着人们对健康监测设备需求的不断增加,这推动了可穿戴设备产品的持续进步,OHT 已成为医疗保健应用领域的潜力候选者。通过强大的身体传感监测网络,允许被监测者在居家/户外、静息/运动等不同状态下自主选择,具有时间选择灵活性,显著提高了被监测者的依从性。对于全天候监控系统,储能和能源是实现自主管理的关键。超薄、可变形的生物相容性汗液活化电池可为传感、数据处理、储能和无线信号传输供电。生物相容性汗液活化电池^[38]包括一个可变形的 Mg 阳极、一个基于 Ag/AgCl 的印刷阴极和一个浸渍了 NaCl 的纤维素膜隔膜。当出汗开始时,纤维素膜通过与皮肤直接接触

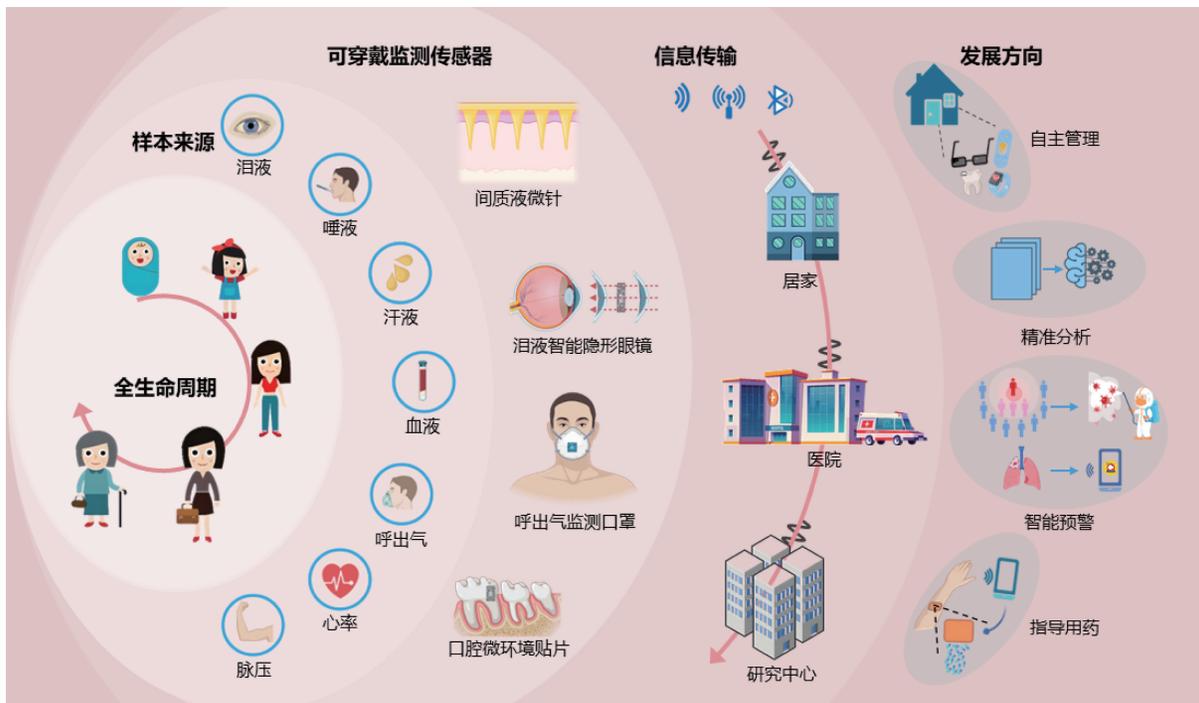


图4 健康全息检验示意图

的芯片吸收汗液提供闭合电路所需的电解质条件,汗液激活电池可以为混合微流体/微电子系统供电,作为传统储能系统的替代品,用于表皮电子和微流体系统。采用汗液活化电池研制出一种可重复使用且可变形的无线电子设备,可用于捕获和存储心率、氯化物、pH 等信息,并通过近场通信实现信息传输,为生理信号监测和无线转换提供了一种全天候检验的技术保障。

(2) 精准分析

在主动健康的大战略框架下,个体化的精准健康是即时检验进入新时代的标志,利用新兴检测技术可以获得海量的健康和疾病标志物数据^[39],这些数据的分析处理、深度挖掘以及规律探寻,对全面评估健康状况与健康基线的偏差、实施即时风险预警以及指导个性化用药尤为重要。Velculescu 等^[40]开发了一种新的机器学习方法 ARTEMIS,对 2 837 份组织和血浆样本中的 12 亿段 DNA 序列进行了分析,发现有 1 280 种重复元件显示出肿瘤特异性变化,并重建了人类癌症的全基因组重复元件图谱,发现这些重复序列图谱可用来无创地识别肿瘤的起源组织,有利于癌症患者的早期检测和疾病监测。此外,监测到的数字生物标志物可与治疗方案相结合,以个性化的方式提高干预期内即时处理效率。

(3) 智慧预警

风险未出现时,OHT 致力于聚焦人群的疾病风险预防和控制,对于慢性病患者是一个长期监测的过程。通过智能手机、可穿戴设备(手表、手环、指环)等收集丰富的生物标志物数字信息,可反映个体在各类情绪、状态及活动中的健康状况,并结合人工智能与健康数字库信息对比评估,在疾病早期筛查和监测方面具有更大的潜力。在 COVID-19 大流行期间,Tejaswini 等^[41]通过智能手表收集心率、每日步数和睡眠时间等数据以检测 COVID-19,从 5 300 多名受试者中确定了 32 名感染者,其中 26 名 COVID-19 阳性感染者在症状出现或确诊前 4~7 天产生异常的静息心率信号,其阳性诊断率为 81%,表明 COVID-19 病例可以在症状出现之前通过实时监测进行系统警告。不过,这些研究存在局限性,无法鉴别 COVID-19 与其他病毒感染。因此,检测方法还需用大量数据集来训练,且对于不同病原体产生的生理和活性特征都需要进行冗长的研究。另一方面,对于群体健康监测管理,OHT 通过移动医疗能提供强大的全民健康覆盖服务,尤其是

在传染性疾病大流行期间,OHT 能够迅速识别感染患者,并有效防止感染或无症状患者的交叉感染。它能够在病毒大规模传播之前发出风险预警,或者在病毒传播之后追踪病毒传播路径。

(4) 用药指导

不同阶段疾病监测和管理各有不同,OHT 在指导用药方面发挥了重要作用,通过连续性数据采集与深度人工智能计算,可实时将疾病状态、治疗效果反馈给医生,从而及时获得治疗管理决策,提高诊疗效果。例如,在难愈合性伤口阶段性管理中,为了提高慢性伤口的愈合率,高伟等^[42]提出了一种无线可穿戴完全集成生物电子系统,以提高慢性伤口的愈合率。该系统通过多模式生物标志物分析有效监测创面的生理状态,并采用电响应控制药物输送,实现联合治疗。该系统的多路传感器阵列贴片通过微加工技术在铜层上制造,并转印至热塑弹性基材上,具备高度的可拉伸性和韧性。该无线可穿戴设备可牢固黏附于伤口区域,使动物能够在较长时间内自由活动,这不仅指导抗炎和抗菌治疗,还通过外源性电刺激促进组织再生。该系统还有序实现了数据采集、无线通信、药物释放以及电刺激的电压编程,为精准治疗提供保障。在糖尿病管理中,血糖的连续监测可为患者指导最适的给药时机,以提高治疗效果。有研究^[43]整合介孔微针和反向离子渗透的方式监测间质液中葡萄糖水平以促进胰岛素递送。将微弱电流穿过皮肤,驱动带电物质(胰岛素)穿过角质层更深入地进入组织。但由于间质液监测和胰岛素输送都通过相同的通道,每次检测后需清洗胰岛素储液器,以免干扰葡萄糖感应电极监测。崔悦等^[44]实施了一种基于空心微针的闭合式血糖诊疗系统,该空心微针的表面用于监测间质液葡萄糖水平,而空心通道连接于胰岛素储液器,通过实时感应血糖水平产生的电信号,进行智能电渗泵的控制,以实现胰岛素的快速或缓慢注射。尽管该系统在小鼠模型中实现了 6 小时的血糖管理,但在临床环境中,需要 120 分钟才能完成个人完全剂量胰岛素的输送,因此,未来闭环血糖管理需要更多的工作才能达到临床转化的目标。

4 挑战与展望

近年来,随着基因测序、代谢组学、转录组学、修饰组学以及单细胞图谱等技术在医学、生命科学等领域广泛应用,产生了大量的数据信息,通过人工智

能对这些数据的处理、分析、总结,可筛选出许多与健康、疾病相关的标志物信息,这些信息为 OHT 的发展奠定了基础。但 OHT 在即时检验全面应用并解决实际临床问题,还需面临以下几个方面的挑战:(1) 连续监测准确性问题:受限于检测传感器,由于单次检测事件后,间隙时间不足或监测系统需要清洗,可能会发生监测读数的误报。且依赖于酶促反应或消耗性反应的传感器,其活性会随着外部温度、反应底物浓度等变化而降低或降解。(2) 数据处理问题:由于日常获得的连续监测数据不仅受时间的影响,还受环境因素的干扰,采集的数据可能存在一定范围的偏倚,如何对庞大的采集数据进行均一化处理,获得具有参考价值的理想结果是 OHT 未来发展的技术攻关目标之一。(3) 预警模型问题:预警模型是发展 OHT 的重要组成部分,特别是针对生命未出生、风险未出现、病变未发生、身体未衰老等不同生命周期阶段,缺乏可推广应用到临床的预警模型,目前的研究多停留在实验室阶段。(4) 大数据分析及设备“小型化”的矛盾问题:主要体现在数据处理能力与设备设计目标的冲突。在进行大规模数据分析时,通常需要强大的存储空间和计算能力,以处理大量的传感器数据。然而,OHT 设备因其小型化设计,主要侧重于快速和便捷的检测,往往在计算能力和存储空间上存在限制。因此,可采用数据简化和边缘计算的策略,选择关键数据进行实时分析,并对数据进行初步处理,再将这些处理结果上传至云端,利用云计算资源进行更复杂的大数据分析,从而实现大数据分析及设备小型化之间的有效协调。(5) 数据传输问题:无线数据传输不需要电缆即可连接生物传感器和其他智能设备,由于蓝牙的兼容性,已有研究将蓝牙用作无线传输的设备。但在蓝牙组件为柔性可穿戴生物传感器提供了极大的便利的同时,也需要考虑长期供电问题。此外,蓝牙数据传输会受到距离的限制。相较于蓝牙,Wi-Fi 传输具有更大的覆盖面积、更快的响应效果,更适用于 OHT 在全生命周期管理中的应用。(6) 安全性问题:包括信息安全和生物安全两方面,可靠的传感数据传输和解码是实现全生命周期管理闭环的必要条件,个体化数据安全和隐私的保密性,在传输和保存过程中均需要考虑。此外,监测设备的生物相容性、潜在毒性、灭菌性和操作稳定性等要素,也是生物安全需要考虑的关键问题。

即时检验从单时相检测到个性化可穿戴监测,

再到健康全息检验,这一过程顺应了我们检验医学的发展从被动检验到主动健康检验的观念转变。它不仅是医学、化学、生物学等学科之间的交叉融合,更是计算机科学、人工智能、工程学等多学科技术的综合应用。随着即时检验的进步与融合,实现全民健康这一目标将会更早实现。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO, 2023.
- [2] Lee S, Bi LY, Chen H, et al. Recent advances in point-of-care testing of COVID-19. *Chemical Society Reviews*, 2023, 52(24): 8500—8530.
- [3] Liu C, Gong X, Yang X, et al. Development of enzyme-inorganic hybrid nanoflower-modified electrodes and a smartphone-controlled electrochemical analyzer for point-of-care testing of salivary amylase in saliva. *Nanoscale*, 2024, 16(1): 212—222.
- [4] Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of “naked” metal nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60(11): 1289—1306.
- [5] Xing KY, Shan S, Liu DF, et al. Recent advances of lateral flow immunoassay for mycotoxins detection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 133: 116087.
- [6] Wang DM, He SG, Wang XH, et al. Rapid lateral flow immunoassay for the fluorescence detection of SARS-CoV-2 RNA. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4: 1150—1158.
- [7] Miller BS, Bezing L, Gliddon HD, et al. Spin-enhanced nanodiamond biosensing for ultrasensitive diagnostics. *Nature*, 2020, 587(7835): 588—593.
- [8] Kang TJ, Lu JM, Yu T, et al. Advances in nucleic acid amplification techniques (NAATs): COVID-19 point-of-care diagnostics as an example. *Biosensors & Bioelectronics*, 2022, 206: 114109.
- [9] Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Kellner MJ, et al. Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science*, 2018, 360(6387): 439—444.
- [10] Chen JS, Ma EB, Harrington LB, et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*, 2018, 360(6387): 436—439.
- [11] Liu YC, Tang YD, Bao Y, et al. Iso-E-codelock: a rebuilding-free electrochemical chip with a customizable decoding probe for real-time and portable pathogen diagnostics. *Angewandte Chemie International Edition*, 2024, 63(19): e202400340.

- [12] Zhang H, Liu RN, Li QM, et al. Flipped quick-response code enables reliable blood grouping. *ACS Nano*, 2021, 15(4): 7649—7658.
- [13] Su XM, Liu XY, Ouyang Y, et al. SERS lateral flow strip detection of serum biomarkers for noninvasive assessment of operative microwave ablation outcomes of unresectable hepatocellular carcinoma. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 485: 149833.
- [14] Pang YF, Li Q, Wang CW, et al. CRISPR-cas12a mediated SERS lateral flow assay for amplification-free detection of double-stranded DNA and single-base mutation. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 429: 132109.
- [15] Alghamdi A, Reynard C, Morris N, et al. Diagnostic accuracy of the Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid with a point-of-care cardiac troponin assay. *Emergency Medicine Journal; EMJ*, 2020, 37(4): 223—228.
- [16] Dai CH, Xiong HW, He R, et al. Electro-optical multiclassification platform for minimizing occasional inaccuracy in point-of-care biomarker detection. *Advanced Materials*, 2024, 36(15): e2312540.
- [17] Wang LY, Li BW, Wang JN, et al. A rotary multi-positioned cloth/paper hybrid microfluidic device for simultaneous fluorescence sensing of mercury and lead ions by using ion imprinted technologies. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 428: 128165.
- [18] Li ZM, Zhu M, Li F, et al. Microfluidic paper chip based multicolor chemiluminescence sensing strategy for discrimination of antioxidants. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2023, 393: 134166.
- [19] Bao J, Qiu XP, Wang DQ, et al. Carbon nanomaze for biomolecular detection with zeptomolar sensitivity. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(14): 2006521.
- [20] Chen PY, Chung MT, McHugh W, et al. Multiplex serum cytokine immunoassay using nanoplasmonic biosensor microarrays. *ACS Nano*, 2015, 9(4): 4173—4181.
- [21] Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2016, 4(2): e98—e108.
- [22] Hanson B, Paternoster B, Povarnitsyn N, et al. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): current and emerging technologies. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, 2023, 4(1): 3—26.
- [23] Li QM, Li D, Lu J, et al. Interface-stabilized fiber sensor for real-time monitoring of amniotic fluid during pregnancy. *Advanced Materials*, 2024, 36(6): e2307726.
- [24] Inamori G, Kamoto U, Nakamura F, et al. Neonatal wearable device for colorimetry-based real-time detection of jaundice with simultaneous sensing of vitals. *Science Advances*, 2021, 7(10): eabe3793.
- [25] Ye C, Wang MQ, Min JH, et al. A wearable aptamer nanobiosensor for non-invasive female hormone monitoring. *Nature Nanotechnology*, 2024, 19(3): 330—337.
- [26] Zhang M, Shi Y, Shi OM, et al. Geographical variations in cardiovascular health in China: a nationwide population-based survey of 74, 726 adults. *The Lancet Regional Health Western Pacific*, 2020, 3: 100033.
- [27] Zhang L, Kumar KS, He H, et al. Fully organic compliant dry electrodes self-adhesive to skin for long-term motion-robust epidermal biopotential monitoring. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4683.
- [28] Cao SJ, Bai JD, Jin YB, et al. Efficient on-demand design of fiber optic vibration sensor with a symmetric bidirectional neural network. *IEEE Sensors Journal*, 2024, 24(9): 14279—14290. [LinkOut]
- [29] Hu HJ, Huang H, Li MH, et al. A wearable cardiac ultrasound imager. *Nature*, 2023, 613(7945): 667—675.
- [30] Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [31] Odinotski S, Dhingra K, GhavamiNejad A, et al. A conductive hydrogel-based microneedle platform for real-time pH measurement in live animals. *Small*, 2022, 18(45): e2200201.
- [32] Bakhshandeh F, Zheng HJ, Barra NG, et al. Wearable aptalyzer integrates microneedle and electrochemical sensing for *in vivo* monitoring of glucose and lactate in live animals. *Advanced Materials*, 2024, 36(35): e2313743.
- [33] Lee H, Song C, Hong YS, et al. Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module. *Science Advances*, 2017, 3(3): e1601314.
- [34] Berger M, Leicht A, Slatcher A, et al. Cortisol awakening response and acute stress reactivity in first nations people. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41760.
- [35] Vythilingam M, Gill JM, Luckenbaugh DA, et al. Low early morning plasma cortisol in posttraumatic stress disorder is associated with co-morbid depression but not with enhanced glucocorticoid feedback inhibition. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(3): 442—450.
- [36] Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *The Journal of Clinical Investigation*, 1975, 55(4): 699—706.

- [37] Sonner Z, Wilder E, Heikenfeld J, et al. The microfluidics of the eccrine sweat gland, including biomarker partitioning, transport, and biosensing implications. *Biomicrofluidics*, 2015, 9(3): 031301.
- [38] Bandodkar AJ, Lee SP, Huang I, et al. Sweat-activated biocompatible batteries for epidermal electronic and microfluidic systems. *Nature Electronics*, 2020, 3(9): 554—562.
- [39] Eitan E, Thornton-Wells T, Elgart K, et al. Synaptic proteins in neuron-derived extracellular vesicles as biomarkers for Alzheimer's disease: novel methodology and clinical proof of concept. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, 2023, 4(1): 133—150.
- [40] Annapragada AV, Niknafs N, White JR, et al. Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. *Science Translational Medicine*, 2024, 16(738): eadj9283.
- [41] Mishra T, Wang M, Metwally AA, et al. Pre-symptomatic detection of COVID-19 from smartwatch data. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(12): 1208—1220.
- [42] Shirzaei Sani E, Xu CH, Wang CR, et al. A stretchable wireless wearable bioelectronic system for multiplexed monitoring and combination treatment of infected chronic wounds. *Science Advances*, 2023, 9(12): eadf7388.
- [43] Li XL, Huang XS, Mo JS, et al. A fully integrated closed-loop system based on mesoporous microneedles-iontophoresis for diabetes treatment. *Advanced Science*, 2021, 8(16): e2100827.
- [44] Luo XJ, Yu Q, Liu YQ, et al. Closed-loop diabetes minipatch based on a biosensor and an electroosmotic pump on hollow biodegradable microneedles. *ACS Sensors*, 2022, 7(5): 1347—1360.

Point-of-Care Testing: Establishment, Development and Application

Xiaopei Qiu^{1,2†} Xiaolin Hu^{3†} Hong Zhang¹ Wei Gu² Yongzhong Wang³ Yang Luo^{1,2*}

1. Department of Laboratory Medicine, Chongqing General Hospital, Chongqing University, Chongqing 400013

2. Center of Smart Laboratory and Molecular Medicine, School of Medicine, Chongqing University, Chongqing 400030

3. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044

Abstract Point-of-care testing (POCT) refers to a type of diagnostic method that provides rapid test results at the sampling site. It has advantages such as fast response time, high sensitivity, good specificity, and ease of operation, making it particularly suitable for areas with limited medical infrastructure or scarce resources. In recent years, under the context of proactive health, POCT has been evolving towards miniaturization, integration, and intelligence. Based on wearable POCT, it is gradually becoming a potential solution for future personalized diagnostics. This article reviews the development of POCT, elaborating on its transition from single-phase testing to personalized wearable monitoring, and emphasizes the evolution of the technical challenges from improving detection sensitivity to achieving intelligent monitoring and early warning. In response to the increasing clinical demand for personalized health management, we introduce a new concept of “Omni-Health Testing” and discuss its future development directions. Finally, the article analyzes the challenges and solutions during its implementation process, aiming to provide new concepts and technologies for public health and promote the development of instant testing.

Keywords point-of-care testing; wearable technology; disease prediction; omni-health testing; life cycle

(责任编辑 陈鹤 张强)

† Contributed equally as co-first authors.

* Corresponding Author, Email: luoy@cqu.edu.cn