

· 中青年学者论坛 ·



**刘善荣** 海军军医大学(第二军医大学)长海医院实验诊断科主任, 博士、教授, 博士生导师。美国 University of Illinois 博士后。国家中组部“万人计划”领军人才、国家科技部中青年科技创新领军人才, 国家自然科学基金委员会杰出青年科学基金获得者, 先后入选上海市优秀学术带头人计划、上海市东方学者支持和跟踪计划、国家教育部新世纪优秀人才支持计划。2014年获得上海市自然科学牡丹奖。现任全国卫生产业协会实验医学青年专家委员会副主任委员、全军生物技术专业委员会副主任委员、全军医学实验设备质量安全控制委员会副主任委员。长期从事肿瘤发生与转移的早期调控机制和分子诊断研究。近5年先后获得国家重大研究计划、国家自然科学基金创新研究群体、国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目等10余项基金的资助, 相关研究成果发表于 *Gastroenterology*、*Hepatology*、*Theranostics*、*Journal of Hepatology*、*Cancer Research* 等 SCI 收录期刊, 获得国家发明专利授权6项。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.07.0705

## 检验医学在亚健康诊疗中的应用展望

井杰, 吴聪, 刘善荣\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院实验诊断科, 上海200433

**[摘要]** 随着现代生活节奏的加快和生活压力的增大, 越来越多的人处于一种介于健康与疾病之间的状态, 现代医学称之为“亚健康”。亚健康状态如果持续时间过长且未被及时干预最终会发展成为疾病, 因此识别亚健康状态并尽早干预对于预防疾病、保持机体健康状态具有重要意义。亚健康的检测方法有多种, 利用医学检验技术通过实验室指标评估机体的健康状态是较为客观的评价方法。目前针对亚健康状态的实验室检测参数及参考值范围尚无明确标准, 未来有望通过大数据分析结合机器学习实现对亚健康状态的科学评估。

**[关键词]** 亚健康; 检验医学; 人工智能; 大数据; 机器学习

**[中图分类号]** R 446.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)07-0705-05

### Laboratory medicine for diagnosis and treatment of suboptimal health: the prospect

JING Jie, WU Cong, LIU Shan-rong\*

Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Increasingly more people are in a state between health and disease due to different life styles, which modern medicine calls “suboptimal health”. If the suboptimal health state lasts too long and not interfered in time, it will eventually progress to disease. Early identification of suboptimal health status and early intervention are important for preventing diseases and restoring a healthy state. There are many ways for detecting suboptimal health. A more objective method to diagnose suboptimal health status is by experimental indicators of laboratory medicine. However, there are difficulties in establishing the parameters and reference value ranges in laboratory detection of suboptimal health, and laboratory medicine needs to combine big data analysis and machine learning to make a scientific evaluation of suboptimal health status.

**[Key words]** suboptimal health; laboratory medicine; artificial intelligence; big data; machine learning

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(7): 705-709]

**[收稿日期]** 2019-02-18 **[接受日期]** 2019-06-26

**[基金项目]** 上海市优秀学术带头人计划(18XD1405300), 上海市东方学者跟踪计划(GZ2015009). Supported by Project of Outstanding Academic Leading of Shanghai (18XD1405300) and Eastern Scholar Tracking Project of Shanghai (GZ2015009).

**[作者简介]** 井杰, 硕士生. E-mail: jj19802102865@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162091, E-mail: liushanrong01@126.com

随着社会经济的不断发展,人们的生活节奏越来越快,压力不断增大,越来越多的人处于一种介于健康与疾病的中间状态,这种状态即“亚健康”(suboptimal health)<sup>[1-3]</sup>。据世界卫生组织的一项全球性调查结果显示,真正健康的人仅占5%,患有疾病的人占20%,而75%的个体处于健康和患病之间的亚健康状态<sup>[4]</sup>。一项针对国人的研究表明,约57.8%的居民处于亚健康状态<sup>[5]</sup>。人体处于亚健康状态时并无明显疾病症状,但一些检测指标可能已经出现异常,并且出现了某些疾病的高危倾向<sup>[6-7]</sup>。科学合理干预亚健康状态能有效避免疾病的发生,因此,早期识别亚健康状态并及时干预对于维持机体的理想健康状态具有重要意义。现代检验医学期望通过对一些重要的生物化学指标或生物标志物进行实验室检查,实现对亚健康状态的快速检测和甄别。

## 1 亚健康的传统评估方法

亚健康是人体处于健康与疾病之间的一种特殊的临界状态。由于亚健康的症状多种多样,在亚健康状态下人体各器官并没有发生器质性的损伤或病变,很难对亚健康状态进行精准分型。亚健康主要可以分为躯体性亚健康、心理性亚健康和社会人际交往性亚健康三大类<sup>[8]</sup>,本文主要探讨躯体性亚健康的检测和评估。

评估亚健康状态的传统方法是症状标准检测和量表评估。症状标准检测即医师或研究人员根据专家咨询法所制定的亚健康诊断标准来判断人体是否处于亚健康状态。症状标准检测是一种直观的预测方法,适用于一些主诉症状多样且不固定的亚健康人群<sup>[9]</sup>。量表评估则是将人体的一些自觉症状按照一定规则进行量化测量,根据得到的数据来判断和测量亚健康状态。量表评估可以相对客观地反映人体的主观感觉,从而加强了对亚健康状态的评估<sup>[10-11]</sup>。由于亚健康的临床症状复杂多样,诸多诊断标准和量表虽然有一定的共性,但是具体的评定方法、条目以及应用于其他类型研究中的可重复性还有待考证。

## 2 亚健康的实验室检测

生理和生物化学指标的量化检测可以精确、客观、动态地反映人体内各种指标的变化,最大限度消除人为因素的影响,并能够进行数据分析和比

较研究。通过医学检验技术对亚健康状态进行量化检测,有利于推动亚健康研究领域的发展和相应临床策略的改进。

**2.1 免疫系统功能改变的检测** 亚健康状态会造成人体免疫功能受损,机体内的一些免疫细胞和免疫因子会发生变化<sup>[12]</sup>。通过实验室方法对机体免疫功能进行检测,可以合理评估人体的亚健康状态。目前有多种方法来评价机体免疫功能的改变。主要包括:(1)通过流式细胞术对亚健康患者外周血中的T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞以及干扰素、白细胞介素等炎症因子进行检测,分析机体免疫功能的变化<sup>[13]</sup>;(2)通过生物芯片对血清中的多种细胞因子联合检测,分析系统变化来评估机体的免疫功能<sup>[14-15]</sup>;(3)长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)或微RNA(microRNA, miRNA)能够通过调控干扰素的释放来使机体免疫反应达到平衡状态,可以通过检测特定lncRNA或miRNA的水平间接反映机体的免疫状态<sup>[16]</sup>。

**2.2 神经内分泌功能改变的检测** 亚健康时,人体处于应激状态,致使神经网络系统对机体失去了精确调控。这种应激状态如果持续时间过长,会破坏机体内激素、神经递质、细胞因子的动态平衡。这些改变会引起人体的某些器官或系统发生异常,从而引起机体的各种病理或生理性变化<sup>[17]</sup>。通过对人体激素水平的测定,可以反映出人体的亚健康状态水平。人体内激素检测的方法有多种,主要包括:(1)对激素或其代谢产物直接检测;(2)对激素的生物效应及其生化标志物进行检测;(3)用特异性的刺激物或抑制物作用于激素分泌调节轴的某一个环节,分别测定作用前后激素水平的变化,来反映靶腺体的内分泌功能。

**2.3 心血管系统功能改变的检测** 亚健康状态与心血管疾病密切相关,亚健康人群的收缩压、空腹血糖、总胆固醇等血液指标均高于正常人群,通过动态监测血压,以及血脂、血糖等生物化学指标,可提示机体是否处于亚健康状态<sup>[18]</sup>。此外,还可通过检测一些生物标志物来客观预测和评价心血管疾病的风险,从而对个体的亚健康状况进行评估。尿微量白蛋白是心血管疾病的独立危险因素,通过检测尿微量白蛋白相关指标可预测心血管疾病的发生风险<sup>[19-20]</sup>。在一些心血管疾病中,循环miRNA的水平也会发生变化,研究

发现 miRNA-499 可以提高急性心肌梗死的诊断准确性<sup>[21]</sup>。由于循环 miRNA 具有高稳定性且易于检测, 血浆中 miRNA 可作为心力衰竭、急性心肌梗死和动脉粥样硬化等心血管疾病的生物标志物<sup>[22]</sup>。

**2.4 肿瘤相关指标的检测** 当机体处于亚健康状态时, 在环境致癌因素与人类基因组的共同作用下, 逐渐导致一些基因突变和基因表达异常, 使机体的正常细胞朝着肿瘤细胞方向发展。肿瘤的发生、发展和转移取决于肿瘤细胞与微环境之间的信息交流, 携带肿瘤生物信息的外泌体是两者间交流的一种重要方式<sup>[23-24]</sup>。外泌体的检测为区分亚健康人群和肿瘤患者提供了新策略。Taylor 等<sup>[25]</sup>发现在卵巢癌患者与正常对照者的外泌体中有 8 种 miRNA 出现差异表达, 认为可将肿瘤外泌体的 miRNA 表达谱作为新的活组织检查图谱, 应用于无症状人群的筛查。Melo 等<sup>[26]</sup>研究表明, 外泌体中磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1 可作为早期生物标志物特异性区分健康人群、良性胰腺疾病患者和胰腺癌患者。

### 3 人工智能 (artificial intelligence, AI) 在亚健康实验室检测中的应用前景

亚健康的评估是对亚健康患者提供个体化干预的先决条件。由于目前亚健康参考值范围很难界定, 处于亚健康状态的人虽然有诸多自觉不适症状, 其实实验室检查可能仅仅有少量指标发生变化。如果通过基于现存疾病诊断案例为基础的模型来评估亚健康状态, 由于其数据均来自于健康人群和已确诊为某种疾病的患者, 仅能对既存疾病有更好的提示作用。搜集分析更大样本量的健康人群生理数据, 跟踪随访身体健康状况, 对于建立亚健康的精准诊断标准具有重要的价值。人体从亚健康状态过渡到疾病状态时都有其特有的、复杂的生理病理变化, 这些复杂的变化会通过生理和生物化学指标或者一些特异性的生物标志物体现。对这些生理和生物化学指标、生物标志物进行实验室检测将产生庞大的数据信息。利用 AI 对获取的众多有价值的生物医学指标及其他指标群全面分析, 对亚健康状态以及发展为疾病的风险进行预测和评估, 将是未来亚健康领域研究的重要方向。

**3.1 AI 与疾病预测** AI 的核心是机器学习, 机器学习的对象是数据, 它从数据中提取数据特征, 继而抽象出数据模型, 发现数据里面隐藏的知识, 最

终又回到数据的分析与预测中。生物医学数据预测建模就是系统地使用机器学习技术开发预测算法, 通常使用一个预定的感兴趣的变量 (目标) 和一组预测参数 (特征), 通过机器学习发现目标和特征之间的隐藏关系, 使得特征对特定的结果进行分类或预测。常见的机器学习中监督学习的算法包括人工神经网络、分类与回归树、逻辑回归等, 这些算法都已经成功地用于预测疾病的轨迹<sup>[27]</sup>。Ross 等<sup>[28]</sup>发现建立机器学习模型比经典统计分析能更准确地识别外周动脉疾病、预测未来死亡风险。Zou 等<sup>[29]</sup>通过机器学习最小冗余最大关联算法对空腹血糖、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白等指标进行分析, 发现空腹血糖是预测糖尿病发生最重要的因子。此外, 还有学者通过统计检验和机器学习的方法来研究单核苷酸多态性或基因与相关疾病的关联性, 从基因角度对机体是否可能发生疾病进行早期预测<sup>[30]</sup>。上述研究结果提示, 亚健康与疾病状态预测可通过 AI 来实现。

**3.2 亚健康的 AI 分析** 对于亚健康状态与疾病的预测可使用监督分类算法, 根据在预定时间内收集的亚健康患者与疾病人群的特征产生一种分类器, 用于区分稳定的亚健康状态和疾病状态的轨迹, 该健康状态轨迹指示机体是否处于亚健康状态以及亚健康人群是否有疾病发生的可能<sup>[31-33]</sup>。人体健康状态可通过各种无线终端如穿戴式健康传感器、系统内联网设备如家庭跑步机、个人健康体检实时电子病历等进行实时数据采集<sup>[34]</sup>。将搜集到的亚健康人群的基因组学、蛋白质组学、临床症状体征及临床实验室检测数据等信息, 在医院等不同平台之间建立亚健康人群信息共享数据库, 机器学习的预测模型会随着亚健康患者数据案例数量的增加而不断得到改进<sup>[35]</sup>。

**3.3 常规检验指标的 AI 挖掘** 对于亚健康状态的评估不能完全期待某几个新型标志物来提示, 通过 AI 来深度挖掘一些常规检验指标所隐藏的信息会比某些标志物更好地预测疾病。例如, 血常规中的红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 多用于贫血的分类, Arbel 等<sup>[36]</sup>通过大数据分析, 发现 RDW 的升高显著增加了心血管疾病发病率及全因死亡率; Golino 等<sup>[37]</sup>通过分类树机器学习的方法发现, 通过对女性体质量指数、腰围和臀围的检测可以很好地预测血压的增高。通过重新认

识和开发那些大量被忽视的常规检验指标发现指标中的深度价值,将会为亚健康诊疗提供重要支持,也充分体现了检验医学的意义。

#### 4 结 语

随着疾病临床诊疗所用的仪器、设备及相关临床信息的深入整合为亚健康人群的有效甄别提供了极为有价值的数据库资源,但是亚健康的检测技术和评估方法仍然是研究的难点。亚健康的不同指标参考值范围尚不明确,一些检测指标对提示亚健康状态识别的灵敏度和特异度尚待研究和验证。将 AI 运用到亚健康检测和评估中有望很好地解决这些问题。未来的 AI 时代,亚健康检测产业作为新兴的技术服务产业具有巨大的发展前景。社会要加强亚健康早期检测教育的普及,鼓励人们选择在社区医院或者小型医院对相应指标进行全面检测,通过将 AI 流程控制和诊断系统应用到第三方实验室,使得各个小型卫生机构检测结果标准化和规范化,为 AI 提供可用于机器学习的数据。政府部门应鼓励亚健康检测技术创新,加快发展更加智能化、精准化、小型化的亚健康检测设备,利用这些便携式的智能化检测设备实时检测人体各种健康指标,为通过 AI 来判定亚健康状态提供更为详实的数据资源,从而实现对亚健康的精确诊断。

#### 【参 考 文 献】

- [1] WANG W, YAN Y. Suboptimal health: a new health dimension for translational medicine[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2012, 1: 28. doi: 10.1186/2001-1326-1-28.
- [2] WU S, XUAN Z, LI F, XIAO W, FU X, JIANG P, et al. Work-recreation balance, health-promoting lifestyles and suboptimal health status in southern China: a cross-sectional study[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(3). pii: E339. doi: 10.3390/ijerph13030339.
- [3] HOU H, FENG X, LI Y, MENG Z, GUO D, WANG F, et al. Suboptimal health status and psychological symptoms among Chinese college students: a perspective of predictive, preventive and personalised health[J]. *EPMA J*, 2018, 9: 367-377.
- [4] 李晓静,徐国和. 中国亚健康研究及干预对策的探讨[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011, 19: 427-429.
- [5] 周雅芳,何剪太,张阳德,刘蔚东,孙维佳,曾强,等. 基于数学模型的中国亚健康特征评价方法与危险因素分析[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14: 5609-5613.
- [6] 黄敏,马健,李金晏. 210 例亚健康人群血液生化指标检测的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 10: 494-495.
- [7] 陈亮,聂滨. 122 例亚健康人群血液生化指标检测的临床分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45: 2111-2113.
- [8] 朱嵘. 《亚健康中医临床指南》解读[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2009, 7: 79-80.
- [9] 刘津. 亚健康的检测及评估方法[J]. *中国健康心理学杂志*, 2010, 18: 235-237.
- [10] BI J L, CHEN J, SUN X M, NIE X L, LIU Y Y, LUO R, et al. The development and evaluation of a sub-health self-rating scale for university students in China[J/OL]. *BMC Public Health*, 2019, 19: 330. doi: 10.1186/s12889-019-6650-3.
- [11] 许军,薛允莲,刘贵浩,冯叶芳,许梦瑶,谢娟,等. 中国城镇居民亚健康评定量表的常模构建[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39: 271-278.
- [12] 薛银萍,李莲,程琦. 亚健康状态机体免疫功能改变与逍遥丸干预的效果[J]. *世界中医药*, 2017, 12: 2939-2941, 2945.
- [13] 李伟,商庆新. 亚健康在检验医学方面的进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14: 91-93.
- [14] FITZGERALD S P, MCCONNELL R I, HUXLEY A. Simultaneous analysis of circulating human cytokines using a high-sensitivity cytokine biochip array[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7: 450-455.
- [15] HORACEK J M, KUPSA T, VASATOVA M, JEBAVY L, ZAK P. Evaluation of serum levels of multiple cytokines and adhesion molecules in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia using biochip array technology[J]. *Exp Oncol*, 2013, 35: 229-230.
- [16] JIANG M, ZHANG S, YANG Z, LIN H, ZHU J, LIU L, et al. Self-recognition of an inducible host lncRNA by RIG-I feedback restricts innate immune response[J/OL]. *Cell*, 2018, 173: 906-919.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.064.
- [17] 赵益业,林燕钊,赵彩琼,蔡宇. 亚健康状态的神经内分泌机制及中医养生学防治[J]. *江苏中医药*, 2008, 40: 9-11.
- [18] 闫宇翔,杨兴华,杨姗姗,董晶,刘佑琴,王崑. 亚健康状态与心血管疾病危险因素关系[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26: 1362-1364.
- [19] LI F, CHEN Q X, PENG B, CHEN Y, YAO T, WANG G. Microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2019, 41: 498-503.
- [20] SOUWEINE J S, CORBEL A, RIGOTHIER C, ROQUE C D, HADJADJ S, CRISTOL J P, et al. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2019, 77: 26-35.
- [21] ZHANG L, CHEN X, SU T, LI H, HUANG Q, WU D, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7: 303-308.
- [22] SILVA D C P D, CARNEIRO F D, ALMEIDA K C, FERNANDES-SANTOS C. Role of miRNAs on the

- pathophysiology of cardiovascular diseases[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111: 738-746.
- [23] HOOD J L, SAN R S, WICKLINE S A. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 3792-3801.
- [24] WANG Z, CHEN J Q, LIU J L, TIAN L. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers[J/OL]. *J Transl Med*, 2016, 14: 297. doi: 10.1186/s12967-016-1056-9.
- [25] TAYLOR D D, GERCEL-TAYLOR C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110: 13-21.
- [26] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, FERNANDEZ A F, GAMMON S T, KAYE J, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523: 177-182.
- [27] FINKELSTEIN J, JEONG I C. Machine learning approaches to personalize early prediction of asthma exacerbations[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1387: 153-165.
- [28] ROSS E G, SHAH N H, DALMAN R L, NEAD K T, COOKE J P, LEEPER N J. The use of machine learning for the identification of peripheral artery disease and future mortality risk[J/OL]. *J Vasc Surg*, 2016, 64: 1515-1522.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.026.
- [29] ZOU Q, QU K, LUO Y, YIN D, JU Y, TANG H. Predicting diabetes mellitus with machine learning techniques[J/OL]. *Front Genet*, 2018, 9: 515. doi: 10.3389/fgene.2018.00515.
- [30] CAPRIOTTI E, ALTMAN R B. A new disease-specific machine learning approach for the prediction of cancer-causing missense variants[J]. *Genomics*, 2011, 98: 310-317.
- [31] SU R, LI Y, ZINK D, LOO L H. Supervised prediction of drug-induced nephrotoxicity based on interleukin-6 and -8 expression levels[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15 Suppl 16: S16. doi: 10.1186/1471-2105-15-S16-S16.
- [32] DROZDOV I, KIDD M, NADLER B, CAMP R L, MANE S M, HAUSO O, et al. Predicting neuroendocrine tumor (carcinoid) neoplasia using gene expression profiling and supervised machine learning[J]. *Cancer*, 2009, 115: 1638-1650.
- [33] AI L, TIAN H, CHEN Z, CHEN H, XU J, FANG J Y. Systematic evaluation of supervised classifiers for fecal microbiota-based prediction of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 9546-9556.
- [34] 考书健,虞丽娟. 基于云和雾计算的亚健康信息管理系统构建方案[J]. *电子科技*, 2018, 31: 79-84.
- [35] 任思冲,周海琴,彭萍. 大数据挖掘促进精准医学发展[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36: 3499-3501.
- [36] ARBEL Y, WEITZMAN D, RAZ R, STEINVIL A, ZELTSER D, BERLINER S, et al. Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality. A population-based study[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 300-307.
- [37] GOLINO H F, AMARAL L S, DUARTE S F, GOMES C M, SOARES TDE J, DOS REIS L A, et al. Predicting increased blood pressure using machine learning[J/OL]. *J Obes*, 2014, 2014: 637635. doi: 10.1155/2014/637635.

[本文编辑] 孙岩