



中国现代临床微生物检验学科发展与前沿

肖盟, 杨启文, 王瑶, 谢秀丽, 张小江, 徐英春*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院检验科, 侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室, 北京 100730

* 联系人, E-mail: xycpumch@139.com

收稿日期: 2021-05-26; 接受日期: 2021-07-12; 网络版发表日期: 2021-08-16

北京市科技新星计划项目(批准号: Z201100006820127)和北京市临床重点专科医学检验科卓越项目(批准号: ZK201000)资助

摘要 我国现代临床微生物检验学科的建设始于20世纪初. 随着国内社会医疗需求的更替与重大疾病谱的变迁, 临床微生物检验的工作重心也经历了发展与转变. 早期, 实验室检验工作更侧重于重大、高发传染性疾病的应对; 至20世纪80~90年代, 临床检验同时开始注重非传染的感染性疾病诊疗. 而今, 微生物检验已发展成为一门与各个临床专业广泛交叉的综合性学科, 同时承担着支撑临床精准诊疗、遏制病原耐药传播、应对社会重大疫情等重要职能. 临床微生物检验学科的整体发展、特别是21世纪以来所取得的飞跃性进步, 与生物学、信息学等领域的进步息息相关. 本文特别从科学发展层面, 综述了我国现代临床微生物检验学科百年来取得的重大进展, 对学科现状进行了阐释, 并对未来的领域发展进行了预测.

关键词 感染性疾病, 实验室诊断, 流行病学监测, 遏制耐药

医学微生物学是在人类与病原的斗争中建立发展起的一门科学. 早在明隆庆年间(公元1567~1572年), 我国即出现了用人痘预防天花的方法^[1]. 然而受到各种历史条件所限, 直至20世纪初, 我国临床微生物检验学科方迈上了建设起步的道路. 历经百年, 临床微生物检验学科在我国医学乃至国家的发展历史上起到了重要的作用. 如今, 临床微生物检验已成为临床医学、检验医学、基础医学、预防医学相互交叉融合的综合学科, 承担着提供快速准确病原学诊断、揭示感染性疾病病原体特征、指导临床合理使用抗菌药物、参与医院感染防控等多方面的重要任务. 特别自2020年新型冠状病毒疫情在全球暴发以来, 在科学抗击疫情的重大应急工作当中, 临床微生物检验的重要

意义更加凸显. 我国也展现了在临床微生物检验学科的科技发展与应用转化方面的巨大进步.

1 现代临床微生物检验与传染性疾病应对

1910年, 一场灾难性的鼠疫在东北暴发, 在半年中总计造成了6万人死亡. 由于缺乏自我防护与个人卫生知识, 鼠疫期间我国医生的死亡率高达50%, 然而西医医生仅为2%^[2]. 幸有伍连德博士指挥, 指导政府与民众践行严格科学的防疫措施, 其中包括“挨家挨户地强制寻访, 将有接触史的病人隔离在帐篷或是马车里, 将哈尔滨等地数以千计的尸体火化”等工作^[3]. 此次疫情的顺利扑灭, 也成为了推动现代医学、特别是现代医

引用格式: 肖盟, 杨启文, 王瑶, 等. 中国现代临床微生物检验学科发展与前沿. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1085–1091

Xiao M, Yang Q W, Wang Y, et al. Development and frontiers of modern clinical microbiology in China (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1085–1091, doi: 10.1360/SSV-2021-0164

学微生物学在我国传播与发展的契机。伍连德博士因而成为了华人世界首位诺贝尔奖候选人。

1920~1921年, 筹建中的北京协和医学院/北京协和医院成立了细菌-寄生虫-病理学系, 这也是我国医疗机构中最早建立的现代微生物检验学科之一^[2,3]。20世纪20~40年代间, 协和微生物科结合当时国情所需进行了一系列开创性的工作。例如20世纪30年代, 谢少文与团队共同开展了由立克次体导致的斑疹伤寒的流行病学、病原学与预防研究, 改进了用于疾病诊断的肥达反应并确立了其诊断地位^[4]; 同时在美国访学期间, 谢少文在世界上首次建立了鸡胚培养立克次氏体的方法, 回国后借此技术制备斑疹伤寒疫苗, 成功阻断了部分地区疾病的流行^[5]。

新中国成立后, 国家对传染病防治工作高度重视, 通过爱国卫生运动等社会动员方式, 有效降低了重大传染病的流行率。此外, 临床微生物检验人员曾参加1952年抗美援朝医疗队, 并参与揭露美国细菌战罪行调查的工作^[6]。然而国内微生物检验方面技术发展一直较为滞后, 特别在2003年“非典”国内暴发期间凸显出来。虽然首例病例尤未可溯, 但2003年2~3月, “非典”已在广东、北京等多地出现暴发。中国作为病例高发地区, 却一直未能明确致病原, 同时尸检结果曾将方向错误的指向衣原体; 直到4月16日世界卫生组织(World Health Organization, WHO)官方宣布“非典”的致病体为一种新的冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), 同时北京协和医院检验科的倪安平教授与同事首次在国内从“非典”患者标本中分离到了冠状病毒, 疾病的病因方逐渐揭开^[7]。实验室诊断能力滞后直接后果是, 大量患者未得到确诊与有效救治, 同时出现大量院内传播, 其中医务人员发病率占总患者群的20%以上, 仅北京地区即近600名医务人员确诊感染^[8]。

吸取“非典”教训后, 国家进一步加大对传染性疾病预防体系与基础能力建设的投入。同时, 随着近20年生物学的快速发展, 临床微生物检验技术也不断革新, 并在新型冠状病毒疫情来临时展现出了巨大的临床与社会价值。受益于下一代测序技术(next generation sequencing, NGS)的临床应用, 我国在2020年元旦前后即已获得武汉“不明原因肺炎”患者致病病原的全基因组序列^[9], 为后续real-time PCR核酸检测试剂快速研发与投入应用打下基础。医疗机构中, 北京协和医院

在1月17日即已完成核酸检测方法学建立、1月19日发出首都医疗机构首份新型冠状病毒检测报告。疫情初期, 核酸检测曾受到敏感性低的质疑与挑战, 但国内学者迅速发现了疾病病程^[10]、采样方式^[11]及实验室处理流程^[12]等因素对阳性率的影响。例如患者上呼吸道标本中的病毒载量在发病一周后会迅速下降^[10]; 对同种检测方法, 口咽拭子采样的阳性率仅为32%, 远低于鼻咽拭子采样法(63%)^[11]; 实验室常用的标本热灭活预处理可能导致病毒检出率下降^[12]等, 并推动了临床实践的持续性改进。此外, 新型分子生物学方法, 如等温扩增、微流控芯片、CRISPR等技术的应用, 不仅提高了标本检验的速度与敏感性, 并使同时快速检测多种病原成为现实^[13]。另外, 新型冠状病毒IgM、IgG抗体、抗原检测等免疫学方法也迅速完成研发并投入应用, 同时在短时间内实现了由酶联免疫吸附法到胶体金免疫层析法再到化学发光免疫分析法的迭代, 进一步提高了实验室对高危患者人群的诊断能力^[14]。相关检验方法的更新也被不断补充进入国家卫生健康委员会的官方指南中^[15]。总结既往经验, 强大的现代临床微生物检验能力, 是我国打赢疫情攻坚战、歼灭战、阻击战的核心法宝。

2 感染性疾病精准诊断

根据学术定义, “感染病”领域覆盖传染病和非传染性感染病^[16], 但非传染的感染性疾病具有更大的个体差异性。自20世纪80~90年代, 重大急性传染病发病率持续降低; 同时随着抗菌药物的广泛使用, 全球病原菌耐药形势日趋严峻, 真菌病发生率不断上升, 疾病谱的变迁促使临床微生物检验专业的工作重心从传统的“传染病”向“感染病”诊断方向转变。

实验室对细菌、真菌等感染性疾病的传统实验室诊断, 主要包括形态学镜检、基于培养的微生物鉴定、药物敏感性测定等工作, 并且迄今相关方法的地位与作用仍不可替代。标本直接涂片镜检最大优势在于可实现快速结果回报, 可通过特殊染色方法鉴定分枝杆菌、奴卡菌、隐球菌等特殊病原, 以及可检出一些无法培养的特殊病原(如耶氏肺孢子菌); 然而该方法的应用受限于敏感性低, 并且极度依赖操作人员的经验。基于培养的药物敏感性检测仍是预测各类抗菌药物对细菌、真菌活性的“金标准”, 直接指导临床对

患者的个体用药与精准治疗。然而由于微生物的生长特性, 基于传统培养的检测方法结果回报时间一般在3天以上, 结核分枝杆菌等特殊病原体需1个月甚至更长, 远不能满足临床需求。

而检验新技术的引入正在解决相关瓶颈问题。例如2010年左右, 基质辅助激光解吸/电离-飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)开始成熟的投入临床微生物检验领域。该方法基于特异性的蛋白指纹图谱鉴定不同种类微生物, 在检测性能与成本效益等各方面指标均超过传统方法, 因此被称为“微生物实验室的革命”^[17]。该方法带来的飞跃性变化包括: 在固体培养基上获得细菌、真菌培养物后, MALDI-TOF MS获得鉴定结果所需时长由较传统生化方法的5~48小时甚至更长缩短到6分钟/样本以内, 单样本检测的试剂成本降至传统方法的1/4以下; 同时与“金标准”DNA测序相比, MALDI-TOF MS的鉴定准确率总体>90%, 高于传统方法(80%~85%); 此外, MALDI-TOF MS操作简便, 大大缩短了对人员的专业技术培训时间^[17,18]。MALDI-TOF MS的使用极大优化了临床微生物检验工作流程, 另外学界还在不断探索MALDI-TOF MS在特殊病原鉴定、血培养阳性与尿液、脑脊液等临床样本直接鉴定、病原分型、药物敏感性测定等方面的扩展应用^[18,19]。值得关注的是, 通过国内医院与企业密切合作, 我国具有自主知识产权的MALDI-TOF MS产品发展迅速, 多家产品已达到与国际一流设备并跑的水准^[20-22]。

此外, 传统临床微生物检验, 特别是细菌、真菌等病原体的形态学检验十分依赖于实验室技术人员的经验。因此在人力与培训方面存在局限性的基层医疗机构与欠发达地区, 开展相关检测项目存在较大困难。这也是国内临床微生物实验室实现同质化发展的重大阻碍。近年来, 远程医疗与人工智能技术的引入正在突破相关发展瓶颈。目前, 已有基于人工智能的图像识别技术应用于分枝杆菌荧光染色、真菌荧光染色等临床标本直接镜检方面, 同时实现了提高检测效率与降低漏检率。同时, 在国家课题的支撑下, 基于机器学习的丝状真菌形态学鉴定等方法也在逐步发展当中。

为进一步缩短实验室检测的结果回报时间, 不需依赖培养的检测技术越来越受到重视。其中在分子生物学检验方面, 基于real-time PCR的检测方法仍是临

床应用主流, 但由于检测易受污染, 传统PCR检测对实验室设计、人员资质等方面有严格的要求^[23], 一定程度上限制了方法学的推广与使用。为解决这一问题, 封闭式、一体化的核酸快速检测产品相继问世。相关产品不仅可实现标本处理—核酸提取—扩增检测—结果报告的全自动化操作, 降低了对环境条件的要求与生物安全风险, 同时通过微流控、等温扩增等技术的应用, 将传统PCR方法4~6小时的检测时间进一步缩短到1~2小时以内^[24,25]。另外, 基于NGS的宏基因组学(metagenomic NGS, mNGS)方法已开始应用于临床标本的病原直接检测中。该方法一定程度上补充了培养方法敏感性的不足, 同时弥补了靶向PCR方法在诊断新发或罕见病原体方面的缺陷, 并且通过方法学改进与流程优化, 已可以实现48小时以内的结果回报^[26,27]。其中, 以Nanopore为代表的第三代测序技术拥有成本低廉、便携快速、读长更长的优势, 适合流行病的现场检测。已有研究报道该平台可在4~6小时完成血液样本中病原菌的快速鉴定及耐药基因、毒力基因预测^[28]。免疫学检验是另一种经典的“非培养”感染性疾病诊断技术, 特别在培养周期更长的真菌感染方面具有重要的临床指导价值。根据北京协和医院牵头的一项国内微生物实验室能力调研, 我国三级医院中真菌免疫学检测覆盖率已达到81%以上; 但是受试剂注册与临床收费等限制, 超过50%的医疗机构仅开展1,3- β -D-葡聚糖(G试验)一项检测, 而其他真菌免疫学方法应用率普遍较低, 限制了真菌综合检验能力的提升^[29]。

除技术能力提升外, 临床微生物检验同时致力于检验前-中-后期的全流程优化工作, 以更好满足临床与患者需求。例如在标本形态学检验的结果呈现方面, 借鉴病理学科的工作模式, 北京协和医院团队正在推动临床微生物实验室的检验报告单由“检验报告”向“诊断报告”的变革, 在传统报告简单的结果描述基础上, 增加镜检图片以及检验诊断/结论与诊疗建议, 将微生物形态学背后所蕴含的诊断与治疗信息最大程度的传递给临床, 以期对感染性疾病的早期诊疗提供依据^[30]。

3 病原流行病学与耐药性监测

回顾20世纪初, 早期病原学监测主要目的是了解

国内重大疾病谱,以更好的指导临床经验性治疗。例如北京协和医院寄生虫科的首位教授福斯特博士自1920年起牵头完成了国内寄生虫病的详细地理分布图,使得协和医生有了“告诉我你来自中国的什么地方,我就能告诉你患了什么样的寄生虫病”的底蕴^[2]。此后随着临床需求的发展,病原学监测被不断赋予更大的意义。20世纪50年代起,医院获得性感染问题愈来愈受到广泛关注。例如艰难拟梭菌是国际上较早发现的、会引起广泛院内传播及抗菌药物相关性腹泻等严重临床后果的病原体^[31]。我国知名临床微生物学家陈民钧教授在1982~1984年间即与临床合作,通过建立检验技术、开展持续监测,全国首次发现并扑灭了在院内由艰难拟梭菌流行导致的抗菌药物诱发性结肠炎暴发事件^[32]。而随着抗菌药物的广泛应用,病原耐药问题成为临床感染性疾病治疗的重大挑战。为指导临床实践,北京协和医院检验科学习了美国的优秀经验,陈民钧教授自1990年引进WHO推荐的WHONET dos版本的软件建立药敏检测数据库,自1991年开始开展单中心年度病原流行病学与耐药性数据总结,并印刷成口袋书册发放至医护手中,以指导临床经验用药;相关模式后被国家卫生部采纳,在全国医疗机构中推广应用。

我国近30年间曾出现严重的抗菌药物滥用问题。由于感染性疾病病原谱与耐药谱通常具有显著的地域性差异,为获得更具代表性的数据,国内上海、北京等地分别在90年代开始开展多中心的病原监测工作^[33,34]。2011年,WHO提出“抵御抗生素耐药性——今天不采取行动,明天就无药可用”的口号,同时进一步明确了病原流行病学与耐药性监测在指导抗菌药物管理工作中的重要作用。我国政府积极应对耐药性,在2014年在国家层面由卫生管理部门整合资源首先建立了全国细菌耐药监测网(<http://www.carss.cn/>)。而该网络运行的基础来自全国超过1300家医疗机构的微生物检验实验室所提供的日常病原鉴定与药物敏感性检测数据。整体来看,随着我国抗菌药物应用管控措施的落实,部分细菌耐药情况已得到缓解,例如医院获得性感染中标志性的耐药菌——耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在全国的总体率已由2014年的59.7%缓慢下降到2019年的51.9%^[35]。然而国内所面临的最大挑战来自碳青霉烯类药物耐药性,其中肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率已由2014年的6.4%增长到了2019年的10.9%,同时地区间差别显著,部分地区(如河南省)耐

药率已超过30%^[35],相关问题亟需进一步加强重视。

相比于细菌耐药监测,我国真菌病监测相关工作起步更晚。直至21世纪初,国家级的真菌流行病学与耐药性数据仍极度匮乏。为此,北京协和医院在卫生部合理用药专家委员会的支持下于2009年组建了国内首个针对侵袭性真菌病原的科研型多中心监测——CHIF-NET(China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net)项目。迄今为止,已有全国近200家单位先后参与到CHIF-NET总网及省级分网的监测工作中。十年的数据纵向比较表明,国内真菌病防控形势发展不容乐观。例如国内热带念珠菌对临床最常用的抗真菌药物氟康唑、伏立康唑的耐药率已经由5%增长至20%以上,居全球首位;部分医疗机构中出现了由近平滑念珠菌等病原真菌引起的长时间、大范围的院感暴发问题;国内已经开始甄别到具有多重耐药特性的“超级真菌”在部分医疗机构的出现与传播(<https://www.chifungi.cn/>)等。鉴于真菌病监测的重大临床意义与需求,2019年,国家卫生健康委员会正式批准成立全国真菌病监测网,指定北京协和医院为国家中心(<https://www.chifungi.cn/>)。目前该网入网单位已超过800家,正在拓展基于临床微生物实验室检验数据的真菌病原流行病学与耐药性监测工作,指导临床抗真菌药物的合理使用。

4 未来发展展望

满足临床需求、患者需求与人类大健康需求,是检验学科不断发展的原动力。从技术层面,预期临床微生物检验未来主要发展方向包括几方面。

(1) 面向不同应用场景的检验平台分化。其中,针对包括医疗机构、第三方机构中的大型综合性临床微生物实验室,设备平台将朝向全自动实验室(Total Laboratory Automation)方向开展研发,以提高检验效率与同质化水平、降低人力需求与差错率。而对急诊、小型医疗机构、应急现场乃至家庭等应用场景,平台则将向自动化床旁检测(Point-of-Care)方向不断发展。

(2) 以疾病症候群为核心的综合性检测平台。既往临床微生物检验的核心关注点为病原,并根据病毒、细菌、真菌、寄生虫等生物类别设立亚专业。未来发展中,检验学科发展必然以临床需求为导向,检测技术也将以诸如呼吸道感染、中枢神经系统感染、腹腔感染、尿路感染等临床症候群为核心,建立传统-分

子-免疫等多种方法联合的检测平台。

(3) 进一步提高检测效能. 借助单细胞、微流控、电化学、光谱学等生物新技术、新方法, 进一步提高检验检测敏感性, 降低结果回报时间. 例如建立可直接用于血流感染病原检测(病原载量1~10 cells/mL)的高敏感性技术平台、2~4小时可获得结果的快速药物敏感性检测系统等. 同时利用人工智能等信息学技术, 开发形态学辅助诊断工具, 以解决微生物检验对专业知识与技能的依赖性, 整体提升不同层级医院的诊疗

能力。

此外, 检验学科发展同时依赖于学科功能定位的拓展以及人才梯队的培养. 现今, 临床微生物学与其他实验学科以及临床学科的界限正在被打破. 为更好地实现感染性疾病的精准诊断、治疗、控制与预防, 检验人员必须走出实验室, 主动承担检验门诊、病例会诊、处方点评等综合性临床工作, 最终通过多学科合作推动自身能力建设, 提升面向临床、患者及社会的服务能力。

参考文献

- 1 Yu M K. Review of Smallpox Prescriptions (in Chinese). 1727 [俞茂鲲. 痘科金镜赋集解. 1727]
- 2 Bowers J Z. Western Medicine in a Chinese Palace, Peking Union Medical College, 1917–1951. New York: Josiah Macy Jr. Foundation, 1972
- 3 Wong K C, Wu L T. History of Chinese Medicine. New York: AMS Press, 1973
- 4 Castaneda M R, Zia S. The antigenic relationship between proteus X-19 and typhus rickettsiae. *J Exp Med*, 1933, 58: 55–62
- 5 Committee of Cultural and Historical Data, Beijing Municipal Committee of the Political Consultative Conference. Stories of Old Peking Union Medical College Hospital (in Chinese). Beijing: Culture and History Press, 1987 [政协北京市委员会文史资料研究委员会编. 话说老协和. 北京: 中国文史出版社, 1987]
- 6 Xinhua News Agency. North Korean and Chinese experts and journalists interrogated US Air Force prisoners of war: The US prisoners made a detailed confession of US bacterial warfare crimes, further smashed all the sophistry and denial of the US aggressors (in Chinese). People's Daily, 1952 May 17. [新华社. 朝中专家、记者联合讯问美国空军战俘: 美俘详细供述美国细菌战罪行, 进一步粉碎美国侵略者一切狡辩和抵赖人民日报, 1952.05.17, 第一版]
- 7 Ni A P, Wang Z, Liu Y, et al. Isolation and identification of SARS-coronavirus in nasal and throat swabs collected from clinically diagnosed SARS patients (in Chinese). *Acta Acad Med Sin*, 2003, 25: 520–524 [倪安平, 王仲, 刘勇, 等. 临床诊断的SARS患者鼻咽拭子采集、SARS冠状病毒分离及鉴定. 中国医学科学院学报, 2003, 25: 520–524]
- 8 Wei H, Li S Y, Liu K, et al. SARS infected medical workers in Beijing: an analysis (in Chinese). *Chin J Nosocomiol*, 2003, 13: 703–706 [魏华, 李素英, 刘坤, 等. 北京地区医务人员SARS感染的分析. 中华医院感染学杂志, 2003, 13: 703–706]
- 9 Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, et al. Identification of a new coronavirus that causes severe pneumonia in human: a descriptive study (in Chinese). *Chin Med J*, 2020, 133: E003 [任丽丽, 王业明, 吴志强, 等. 鉴定一种可引起人类重症肺炎的新型冠状病毒: 描述性研究. 中华医学杂志英文版, 2020, 133: E003]
- 10 Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1177–1179
- 11 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, 323: 1843–1844
- 12 Pan Y, Long L, Zhang D, et al. Potential false-negative nucleic acid testing results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads. *Clin Chem*, 2020, 66: 794–801
- 13 Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, et al. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 171–183
- 14 Ning Y T, Hou X, Lu M Y, et al. Application of the technology of serum specific antibody in detecting 2019 novel coronavirus (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2020, 11: 649–653 [宁雅婷, 侯欣, 陆旻雅, 等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨. 协和医学杂志, 2020, 11: 649–653]
- 15 National Health Commission of the PRC. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 8 Revised Edition) (in Chinese), 2021 Apr 15 [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版). 2021.4.15]
- 16 Committee for Terms in Medicine. Terms of Infectious Diseases (in Chinese). Beijing: Science Press, 2020 [医学名词审定委员会. 感染病学名词. 北京, 科学出版社, 2020]
- 17 Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification.

- [Clin Microbiol Infect](#), 2010, 16: 1614–1619
- 18 China Expert Committee on Microbial Mass Spectrometer. China expert consensus on application of microbial mass spectrometer (in Chinese). *Chin J Nosocomiol*, 2016, 26: 1–4 [中国临床微生物质谱共识专家组. 中国临床微生物质谱应用专家共识. 中华医院感染学杂志, 2016, 26: 1–4]
 - 19 Clark A E, Kaleta E J, Arora A, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. [Clin Microbiol Rev](#), 2013, 26: 547–603
 - 20 Wang Y, Chen X F, Xie X L, et al. Evaluation of VITEK MS, Clin-ToF-II MS, Autof MS 1000 and VITEK 2 ANC card for identification of *Bacteroides fragilis* group isolates and antimicrobial susceptibilities of these isolates in a Chinese university hospital. [J Microbiol Immunol Infect](#), 2019, 52: 456–464
 - 21 Yi Q, Xiao M, Fan X, et al. Evaluation of Autof MS 1000 and Vitek MS MALDI-TOF MS system in identification of closely-related yeasts causing invasive fungal diseases. [Front Cell Infect Microbiol](#), 2021, 11: 628828
 - 22 Park J H, Jang Y, Yoon I, et al. Comparison of Autof ms1000 and Bruker Biotyper MALDI-TOF MS platforms for routine identification of clinical microorganisms. [Biomed Res Int](#), 2021, 2021: 1–10
 - 23 Department of General Administration, Ministry of Health of the PRC. Administrative Regulations for Clinical Gene Amplification Laboratory in Medical Institutions (in Chinese). 2010 Dec. 6 [中华人民共和国卫生部办公厅. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法. 2010.12.6]
 - 24 Buchan B W, Windham S, Balada-Llasat J M, et al. Practical comparison of the BioFire FilmArray pneumonia panel to routine diagnostic methods and potential impact on antimicrobial stewardship in adult hospitalized patients with lower respiratory tract infections. [J Clin Microbiol](#), 2020, 58: e00135-20
 - 25 Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. [Clin Microbiol Infect](#), 2019, 25: 1370–1376
 - 26 Long Y, Zhang Y, Gong Y, et al. Diagnosis of sepsis with cell-free DNA by next-generation sequencing technology in ICU patients. [Arch Med Res](#), 2016, 47: 365–371
 - 27 Charalampous T, Kay G L, Richardson H, et al. Nanopore metagenomics enables rapid clinical diagnosis of bacterial lower respiratory infection. [Nat Biotechnol](#), 2019, 37: 783–792
 - 28 Zhou M, Wu Y, Kudinha T, et al. Comprehensive pathogen identification, antibiotic resistance, and virulence genes prediction directly from simulated blood samples and positive blood cultures by nanopore metagenomic sequencing. [Front Genet](#), 2021, 12: 620009
 - 29 Wang H, Wang Y, Yang Q W, et al. A national survey on fungal infection diagnostic capacity in the clinical mycology laboratories of tertiary care hospitals in China. [J Microbiol Immunol Infect](#), 2020, 53: 845–853
 - 30 Expert Committee on Laboratory Medicine of Infectious Diseases, Laboratory Physician Section, China Medical Doctor Association. Expert consensus on framework for clinical microbiology laboratory diagnosis report (in Chinese). *Chin Med J*, 2016, 96: 937–939 [中国医师协会检验医师分会感染性疾病检验医学专家委员会. 临床微生物检验诊断报告模式专家共识. 中华医学杂志, 2016, 96: 937–939]
 - 31 Larson H E, Price A B, Honour P, et al. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. [Lancet](#), 1978, 311: 1063–1066
 - 32 Chen M J, Chen D C, Lin X H, et al. Reports for 69 Antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis cases (in Chinese). *Beijing Med J*, 1985, 8: 260–263 [陈民钧, 陈德昌, 林小慧, 等. 抗生素诱发的难辨菌性肠炎69例报告. 北京医学, 1985, 8: 260–263]
 - 33 Zhu D M, Wang Y Q. Drug resistance of clinical isolates from 10 hospitals in Shanghai (in Chinese). *Chin Med J*, 1992, 72: 596–599 [朱德妹, 王宇倩. 上海地区10所医院临床分离菌的耐药性监测. 中华医学杂志, 1992, 72: 596–599]
 - 34 Wu Q, Ren M R. Report on monitoring of antimicrobial resistance (in Chinese). *Chin Pharm Affair*, 1993, 7: 119–120 [吴铨, 任美端. 抗菌药物细菌耐药性监测报道. 中国药事, 1993, 7: 119–120]
 - 35 National Health Commission of the PRC. Status Report on Antimicrobial Administration and Antimicrobial Resistance in China (2020) (in Chinese). Beijing: Peking Union Medical College Press, 2021 [国家卫生健康委员会编. 中国抗菌药物管理和耐药现状报告(2020). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021]

Development and frontiers of modern clinical microbiology in China

XIAO Meng, YANG QiWen, WANG Yao, XIE XiuLi, ZHANG XiaoJiang & XU YingChun

Department of Laboratory Medicine, and Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

The development of modern clinical microbiology in China could be traced back to the early 1900s. With the change of medical demands of society and spectrum of major diseases in China, the discipline of clinical microbiology underwent essential development. In the early stage, laboratory work paid much attention to major and high-risk communicable diseases. From the 1980s to the 1990s, clinical laboratories began to focus on diagnosis and treatment of non-communicable infectious diseases. Today, clinical microbiology has become a comprehensive field with a wide range of clinical specialties, which undertakes responsibilities and tasks of supporting precision clinical diagnosis and treatment, curbing spread of antimicrobial resistance and fighting epidemic of infectious diseases. The development of clinical microbiology, especially in the 21st century, is closely related to advances in biology and computer sciences. In this paper, we review the major progress of modern clinical microbiology in China in the past 100 years, appraise the current status of the discipline, and predict future directions for research in this field.

infectious diseases, laboratory diagnosis, epidemiology surveillance, curbing antimicrobial resistance

doi: [10.1360/SSV-2021-0164](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0164)