



输血前检测技术的应用与展望*

孙金元^{1,2,4)} 杨毅¹⁾ 罗文浩^{1,2)} 张洪^{3,4)}** 罗阳^{1,4)}**⁽¹⁾ 重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心, 重庆 400030; ⁽²⁾ 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044;⁽³⁾ 山东大学第二医院检验医学中心, 济南 250033; ⁽⁴⁾ 国家卫健委出生缺陷与生殖健康重点实验室, 重庆 400020)

摘要 精准输血对疾病治疗、急诊抢救意义重大。开展输血前多项标志物检测是保障精准治疗的关键, 是降低输血风险的前提。输血前检测主要是指为保证输血安全、预防交叉感染, 从而对血型、凝血、感染等进行检测。其常规检测指标包括血型、交叉配血、纤维蛋白原、病毒性肝炎、人类免疫缺陷病毒和梅毒等。传统的临床输血前检测技术以免疫分析为主。随着临床救治需求由院内向现场救治拓展, 电化学传感技术、微流控技术、光谱技术等新技术也逐步发展用于输血前快速检测。基于此, 本文综述了不同输血前检测技术的应用场景和优缺点, 分析了系列新技术在输血前检测中的应用及未来发展趋势, 为推动输血前检测乃至疾病标志物快速检测技术的发展提供参考。

关键词 输血安全, 检测技术, 便携式, 化学传感, 即时检测

中图分类号 O61, R44, R392, Q511

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0140

血液输注是创伤急救、器官移植、优生优育等临床诊疗中的重要手段^[1]。数据显示, 全球每年因车祸、地震等大出血导致的死亡人数超过600万例^[2], 占中年人死亡的首位, 严重威胁人民健康。此外, 传染病、血液病、烧伤等疾病的高发, 也对血浆治疗提出更多需求。有效的血液输注是挽救病人的前提, 而准确的输血前检测是输血治疗的关键。英国最新年度输血的严重危险 (serious hazards of transfusion, SHOT) 报告显示, 约64.7%的输血医疗安全事故原因在于输血前检测环节^[3]。为此, 聚焦高灵敏度与特异的输血前检测技术, 重视新型检测技术的研发尤为重要。

简而言之, 输血前检测是为保证输血安全、预防交叉感染, 从而对血型、凝血功能以及传染性等疾病进行检测, 常规检测包括ABO/Rh血型、交叉配血、纤维蛋白原、乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、丙型肝炎病毒表面抗原、人类免疫缺陷病毒抗体和梅毒螺旋体特异性抗体等指标^[4]。随着实验室自动化仪

器的开发, 输血前检测技术的通量及效率较传统手工操作获得极大提升。然而, 地震、车祸等紧急条件下输血治疗, 对输血前即时检测 (point of care testing, POCT) 技术提出新的要求。胶体金免疫、微流控、生物芯片等技术发展促使输血前检测从实验室大型仪器设备向便携式检测转变。进一步, 机器学习、计算机视觉等人工智能技术的引入, 有力推动智能化输血前检测的发展。基于此, 本文综述了输血前检测技术的最新研究进展, 探讨在血型、凝血功能、感染性疾病等检测中的瓶颈与挑战 (图1), 旨在为准确临床输血治疗提供可靠方案, 为开发新型输血前检测技术提供理论及技术参考。

* 国家杰出青年科学基金 (82125022), 国家自然科学基金 (82072383, 82202633) 和中国博士后科学基金 (BX20220194, 2022M721937) 资助项目。

** 通讯联系人。

罗阳 Tel: 023-65100171, E-mail: luoy@cqqu.edu.cn

张洪 Tel: 0531-85875205, E-mail: hongz@sdu.edu.cn

收稿日期: 2023-04-11, 接受日期: 2023-06-08

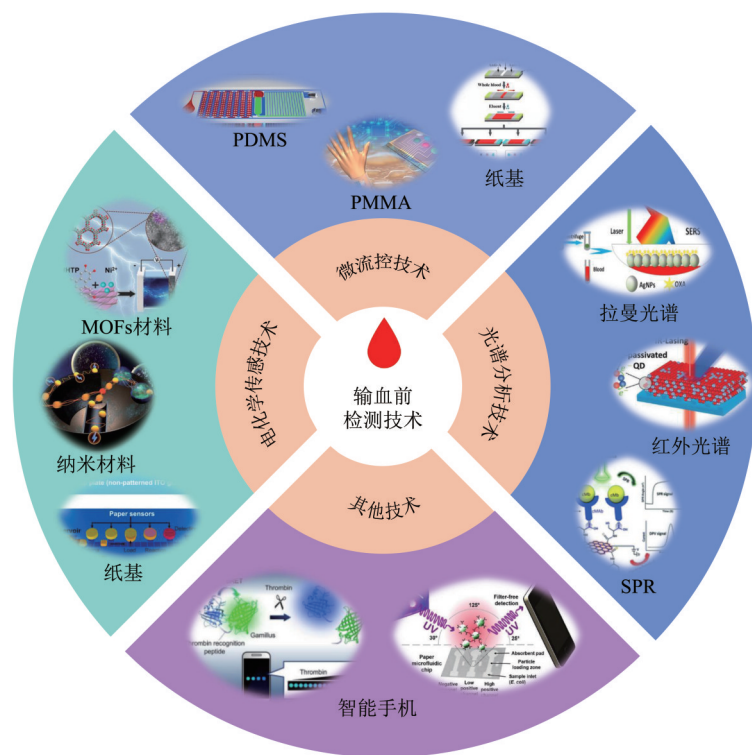


Fig. 1 Pre-transfusion detection technology
图1 输血前检测技术

1 传统输血前检测技术

自1818年英国医生Blundell首次进行人与人的输血治疗以来，输血成为抢救生命的重要手段之一，输血前检测技术经历了从直接输血到血液分型再到成分输血的发展^[5]。秉持同型输血的首要原则，输血前检测首要操作是进行血型鉴定，由此衍生出的血型鉴定技术也不断迭代发展。在血型鉴定的基础上，通过交叉配血试验进一步验证受血者和供血者之间是否存在血型不合的抗原-抗体反应，以保证受血者的输血安全。此外，输血是传播各种传染病的重要途径之一，因此预防输血感染病是安全输血的另一重要保障。

若以反应原理作为分类标准，现有临床检测技术可分为以下3类：血清学、分子免疫学、分子生物学。血清学是目前最普遍的检测方法，在输血前血型鉴定方面，现有血清学方法包括玻片法、微孔板法、试管法及微柱凝胶法等，其主要原理是通过观察特异性抗原抗体反应后红细胞的凝集情况。玻片法操作简单、检测快速，常用于输血相容性检测

初筛^[6]。试管法作为临床标准方法，相较于玻片法其检测更灵敏、结果更可靠。但对操作人员的专业性要求较高，对弱凝集血型快速识别依然存在困难。在凝血功能检测方面，常见的检测方法主要有凝固法、底物发光法、免疫比浊法等，3种方法均依赖于大型光学仪器设备，同样存在操作复杂等问题。酶联免疫吸附和化学发光免疫分析广泛应用于输血前传染性疾病的检测，如乙型肝炎（hepatitis B virus, HBV）、丙型肝炎（hepatitis C virus, HCV）、获得性免疫缺陷综合征、梅毒等^[7]。此外，为了避免酶标记抗体的复杂过程。利用铁卟啉直接处理靶蛋白^[8]，得到具有过氧化物酶活性的蛋白质复合物，可以实现对血液样本中蛋白质、葡萄糖等物质的检测。通过红细胞抗体偶联磁性纳米颗粒和链霉亲和素偶联纳米微球同样应用到输血前检测中，可以有效提高检测灵敏度^[9]。然而，传统的输血前检测技术面对医疗资源不足、户外救援等情况尚不能满足快速、便携式检测需求，因此，研究新型输血前检测技术，开发便携式输血前检测设备成为众多研究者关注的方向。

2 新型输血前检测技术

输血前检测技术在传统液相检测技术的基础上不断创新,先后衍生出多种新型检测技术,目前研究较为广泛的有电化学传感技术、微流控分析技术、光谱识别技术等。

2.1 电化学传感技术

电化学传感由于其简单、可靠和成本效益,在临床诊断中重要分析物的定量检测方面显示出广泛的应用前景^[10]。随着检测技术的不断发展,新型电化学传感技术结合纳米材料、金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)、纸基等逐渐应用到输血前检测中。

电化学信号的检测与放大是电化学平台检测的关键。研究证实,修饰电极的材料是影响电化学信号的关键因素。近年来,多种具有良好电催化活性和生物相容性等优异物理性能的纳米材料已被证明可用于制备蛋白质检测的生物传感器^[11],以实现目标信号放大。如碳纳米材料(碳管、石墨烯等)、金属纳米材料(贵金属、金属氧化物、金属氢氧化物等)、量子点和介体纳米材料(普鲁士蓝等)。Teengam等^[12]利用金纳米粒子修饰丝网印刷石墨烯电极,通过电化学生物传感可实现0.17 mg/L HBV的定量检测,HBsAg的线性校正曲线为10~200 mg/L。Jiang等^[13]利用海胆状双金属纳米颗粒修饰的石墨烯薄膜用于输血前检测HBsAg和乙型肝炎e抗原,金属纳米颗粒的海胆结构可以增加抗原结合的数量,相较于传统的输血前检测技术,其灵敏度得到极大提高,HBsAg和乙型肝炎e抗原的检测限为4.67 ng/L和4.68 ng/L。

相较于纳米材料,MOFs具有更大孔容以及更明晰的孔径分布,拓展了其在电化学平台中核酸检测的应用^[14]。例如,电化学核酸生物传感器结合MOFs,可实现直接检测未扩增病毒核酸,极大提高了输血前检测效率。Sheta等^[15]利用聚苯胺镍MOFs用于直接定量检测未扩增的HCV,这种电化学传感器检测的样品无需标记或预修饰,其检测限为0.75 fmol/L。同样的,El-Sheikh等^[16]利用银/锌双金属MOFs直接检测HCV病毒核酸,线性检测范围为1 fmol/L至100 nmol/L,检测限低至0.64 fmol/L。虽然修饰电极材料可以提高电化学传感器的检测精确度,但随着输血前检测样本的增多,单一靶标的检测不能完全满足临床检测需求,因此在同一电化学平台中实现多靶标的检测显得至

关重要。

多靶标同时检测可以有效提高输血前检测效率,缩短检测时间。由于纸基本身的亲水性和毛细作用,通过浸泡、喷涂和印刷等方式可以实现对纸基表面改性,从而为输血前检测的多靶标检测带来契机。Akkapinyo等^[17]通过对试纸表面进行金银增强处理,可同时检测0.5 g/L的HBsAg、0.3 g/L的乙肝病毒表面抗体和0.1 g/L的乙肝核心抗体。进一步,Boonkaew等^[18]通过在单个纸基电化学平台中集成双流动行为(快速流动/延迟流动)来同时检测HBsAg和丙肝病毒表面抗原,检出限分别达到18.2 ng/L和1.19 ng/L,该平台具有良好的灵敏度和特异性,但仍存在稳定性不高且依赖专业仪器设备,如电化学工作站等,限制了其POCT的能力。后续研究中如何在输血前检测提高电化学传感技术的稳定性和便携性是持续关注的重点。

2.2 微流控分析技术

相较于电化学传感技术,微流控分析技术在自动化输血前检测过程中,因其更小的尺寸和更灵活的设计而用于便携式的小型化设备^[19]。目前,聚二甲基硅氧烷(PDMS)、滤纸和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)被广泛用于制造用于生化分析的微流控和微阵列芯片。与传统诊断方法相比,微流控POCT设备经历了从台式分析仪到小型横向流条等小型化便携设备的发展,基于血液印记^[20]、血液距离^[21]等微流控技术为推动快速可视化POCT检测提供了有效方案。为快速、准确的输血前检测提供更多可能。

常规的微流控技术利用红细胞在微流道内的凝集效应实现血液分型,材质大多以玻璃、PDMS为主。Lin等^[22]在微通道末端设置3个微狭缝,用于阻断凝集血,实现仅需1 μ L全血标本,可在2 min内实现ABO血型鉴定。然而由于红细胞的凝集效应容易堵塞微流道,导致检测结果不准确。为克服这一弊端,Park等^[23]利用PDMS开发了一种手指驱动的微流控智能血型测定仪。手指驱动的形式有助于液体在微流道内快速成型,有效避免了微流道的堵塞问题,极大提升了血型鉴定的准确性。这些常规微流控芯片大多需要用于流体驱动的泵装置、阀门等,限制了其在紧急输血前的应用^[24]。

较常规微流控芯片而言,纸基微流控具有其良好的生物相容性、无需外部驱动力等优势,适用于紧急情况下的快速血型鉴定和非专业人员操作^[5]。Nilghaz等^[25]通过在纸基上预加载红细胞抗体与样

本反应, 可以在纸纤维网络观察到产生的凝集反应, 但是由于纸纤维的网状结构限制了红细胞的流动扩散, 减弱了红细胞和抗体之间的相互作用, 因此很难区别弱凝集现象。为解决这一问题, 本课题组前期提出了基于溴甲酚绿染料的纸基微流控血型鉴定新策略^[26], 可在30 s内同时识别ABO和Rh血型系统, 进一步设计了颜色校正模型和算法, 可以准确地识别弱凝集样本, 为临床输血前血型的诊断提供了新的策略。

近年来, 微流控技术与PMMA、硅等材料的结合为输血前感染性疾病检测提供新策略。例如, Sanjay等^[27]报道了一种可重复使用、便携式的PMMA与纸张混合微流控装置, 该装置通过浓缩分析物和高效的直通洗涤来实现高灵敏度的免疫分析。免疫球蛋白G和HBsAg的检出限分别为200 ng/L和270 ng/L。这种低成本、可重复、高灵敏的微流控便携式设备在输血前传染病检测、癌症和其他重要生物分子快速检测方面具有巨大潜力。微流控技术除了应用到单一疾病标志物检测外, 近些年也被拓展到多种目标物的检测。Powell等^[28]利用硅基微芯片自动检测HCV、人类免疫缺陷病毒、寨卡病毒和人乳头瘤病毒的增殖, 其中设计了微反应器(1.3 μ l)来捕获病毒的RNA并进行原位扩增。基于硅的提取策略不仅提高了核酸检测的效率, 而且还促进了输血前检测设备向集成化和微型化方向发展。

2.3 光谱识别技术

相较于微流控分析技术, 光谱技术针对目标检测物本身的结构可以实现无标记检测, 便于输血前在线分析检测结果。光谱识别技术的表面等离子共振(surface plasmon resonance technology, SPR)、红外光谱技术、拉曼光谱技术由于其分析速度快、便于在线分析等优点^[29], 受到众多研究者的关注。

信噪比是影响光谱识别技术灵敏度的重要因素。SPR技术通过改变附着在金属薄膜表面的介质折射率提高信噪比, 在检测灵敏度和高通量上取得新的进展。Zhou等^[30]利用SPR成像的传感技术, 采用特异性抗体捕获红细胞表面抗原, 通过观察抗原抗体结合后共振电位变化, 实现ABO血型分型, 最低红细胞密度检出限为 2×10^9 /L, 灵敏度较临床检测结果提高3个数量级。在提高检测通量方面, Li等^[31]建立了一种基于SPR生物传感器的简单、快速、可靠的ABO血型分型和红细胞计数的方法。通过在玻璃衬底上沉积金纳米颗粒, 并在其表面固

定抗体, 构建了光学生物传感器, 可以同时进行ABO血型分析和红细胞计数。进一步, Sztittner等^[32]开发了高通量的SPR阵列芯片, 实现100个样本的高通量多重血型分型, 为血型抗体-抗原相互作用的定量化检测开辟了新途径。SPR技术虽然显著提高检测通量, 但其对样品组成以及温度等干扰因素比较敏感, 因此减少非特异性吸附对检测造成的干扰问题仍有待解决。

随着光谱技术的不断发展, 红外光谱和拉曼光谱由于受环境干扰较小而广泛应用于输血前的血型检测。Rukkumani等^[33]提出, 利用红外光谱传感技术, 测定血液样本的吸光度, 根据吸光度组成光谱的不同实现无创血型检测, 但该方法的检测灵敏度需进一步提升。拉曼光谱技术相较于红外光谱技术, 其灵敏度得到显著提升。Lin等^[34]应用光镊拉曼光谱系统检测红细胞, 建立无需标记、快速简单的血型分型方法, 结合组成成分分析和线性判别分析的多元统计分析模式, 实现不同血型的鉴定, 准确率达100%。随着无标记检测技术的发展, 更多的无标记血型检测技术应用到输血前检测中。Lin等^[35]开发了基于深度学习的无标记血清和表面增强拉曼散射平台, 该方法利用深度学习算法来汇总血清诊断信息并对各种血清样本进行分类。该平台的诊断准确性达98.6%, 可开发用于高通量、快速血型检测及疾病诊断。

光谱技术为输血前检测提供了可行的策略, 但各类光谱仪器一般属大型设备, 不适合户外的便携式POCT, 也难以在经济落后地区推广应用。因此, 开发经济有效、简单便携的血型分析设备, 如何实现快速、便携且稳定的血型检测, 成为研究者们进一步探索的目标。

2.4 其他检测新技术

随着互联网和移动通信技术的发展, 电化学传感、微流控等技术可以在小型化和便携式仪器中得到更广泛的应用。在此基础上, 智能手机逐渐与便携式仪器集成, 成为控制、记录和显示电化学检测的重要组成部分, 从而实现了基于智能手机的POCT检测平台。与传统采用仪器分析的检测技术相比, 智能手机具有便携、智能化、可在线分析等突出优点。

在感染性疾病检测中, 为实现病毒检测的移动应用, 更适用于现场便携式检测, 研究者们开发出多种针对临床应用的移动式输血前检测技术。Li等^[36]设计了一种基于智能手机的无扩增HBV检测

技术,检测下限达100 amol/L,准确率为93.64%,可用于定量检测HBV载量和诊断与HBV病毒感染相关的疾病。Draz等^[37]开发了一种支持纳米粒子识别的智能手机系统,用于快速而灵敏的病毒检测,使用支持卷积神经网络的智能手机系统进行简单而灵敏的病毒检测,而无需使用任何光学硬件设备,为输血前检测病毒核酸提供了新策略。

在凝血检测中,智能凝血诊断技术以其高效、自动化的特点,能够满足目前临床对大量病例的检测需求,从而备受关注。研究者们整合智能手机对血液黏度、凝血时间、凝血酶原时间等参数进行检测。Chan等^[38]开发了一款凝血酶原时间和国际标准化比值测试系统,该系统使用智能手机上的振动马达和摄像头来跟踪血液中铜粒子的微机械运动。该系统的可靠性达到临床级凝血分析仪水平(组内相关系数为0.963),尤其对于医疗资源不足的应用环境具有良好的适用性。Williams等^[39]基于智能手机开发了用于测量人血的凝血酶原时间的便携式设备,利用全印刷生物传感器结合阻抗值为50~200 Ω 的电阻电桥实现凝血信号的放大。该装置与商用恒电位仪测量相比,检测噪声降低了70%。从长远来看,可以整合到灵活且可穿戴的传感平台中。Chen等^[40]提出了一种通过人工智能辅助的光学凝血生物物理特性识别凝血参数,智能手机和云计算的集成应用提供了用户友好的自动化分析,以实现准确和方便的诊断。该系统对凝血因子、纤维蛋白原功能和凝血综合诊断的准确率分别为97.6%、95.1%和100%。

在血型检测中,智能手机的普遍兼容性确保了输血前检测在复杂的诊断环境中的应用需求,可以在不同环境和资源条件下为快速输血前检测提供信息。本课题组^[5]前期开发了基于智能手机的自动血型鉴别技术,利用颜色变化整合到快速响应代码中后,自动实现ABO型和Rh型的快速键入,实现在30 s内无线上传数据以促进血液交叉匹配。此外,课题组进一步设计了一种色彩校正模型和算法,以消除扫描角度和环境光强度中的潜在误差,从而可以准确识别弱凝集。

此外,研究者们通过使用机械共振^[41]、声学散射^[42]、光学散射^[43]等方法与智能手机结合直接或间接用于输血前检测。然而,这些方法需复杂的数据采集及分析仪器,限制了其在床旁检测的应用。随着人工智能技术的发展,在整个诊断过程中同时跟踪多个参数,并实现快速、准确检测将成为

未来几年输血前检测技术的最大发展之一。

3 总结与展望

传统的血清学方法结合微流控分析技术、电化学传感技术、光谱识别技术等已被广泛用于输血前生物和疾病标志物等的检测,研究者在提高检测灵敏度和准确性方面已取得一些进展。但目前仍存在便携性差、稳定性不高、易受干扰等问题。例如,微流控技术可以同时处理小体积的平行样本,从而能够同时、高灵敏度和选择性地检测多种病毒。然而,目前大多数商用的微流控平台需要复杂而昂贵的设备来添加样本、获取和分析数据,不适用于野外紧急输血情况或医疗资源匮乏环境。电化学传感技术通过样品中存在的生物分子(如血液、尿液、唾液等)在电极界面上的非特异性吸附或污垢会严重阻碍电化学性能,增加背景噪声,并降低生物传感器的电化学信号大小和特异性。同样,光谱识别技术依赖光学仪器设备,这些商用输血前检测平台仍然需要昂贵的设备和测试套件,导致市场增长缓慢,尤其是在医疗资源有限的地区、社区和家庭环境中。

针对这些问题,未来输血前检测技术尚存在以下挑战:

a. 无创检测技术仍需突破

目前输血前传染性疾病的检测依然以有创和侵入性检测为主,由于血型鉴定和凝血功能都需要抽取全血分析,因此在输血前检测领域开发无创或微创检测仍是一大挑战。目前可穿戴传感器由于可实现无创检测受到众多研究者的关注,现阶段大多专注于对体液中的代谢物(汗液、眼泪、唾液等)和电解质等简单分析物的连续实时或间歇检测,但目标检测物的浓度相比于血液极低。此外,可穿戴传感器对蛋白质、激素、核酸以及病原体的检测仍是一大挑战^[44]。因此,开发具有分析复杂生物样品中低浓度分析物所需的高灵敏度和高选择性的平台仍然是输血前检测技术面临的主要问题。

b. 平台集成工艺面临技术障碍

可穿戴式光谱测量系统必须以可穿戴的形式与传感设备集成在一起,这对POCT装置的集成工艺提出新的挑战。因此,便携式输血前检测装置需要集成分离装置和检测技术,以便能够在不受样品的其他物质干扰下检测靶标。近红外荧光和表面增强拉曼微流控器件在复杂样品中的灵敏定量测量方面显示出巨大的潜力^[45]。然而,这种POCT器件通

常需要将复杂的纳米结构集成到微流控芯片中,以放大近红外荧光或表面增强拉曼信号。尽管在这个方向上已经取得了重大进展,但在制造集成工艺上仍存在很大技术障碍。现如今有许多基于抗体识别的免疫分析的商业化POCT器件,已成功用于检测非法药物、病原体等^[46]。到目前为止,很少有POCT设备可用于直接定量测量手指点刺血液样本中的分析物,这是由于全血相较于唾液、尿液相比,样本成分更为复杂。而将血浆分离装置和近红外荧光或表面增强拉曼检测平台集成到单个微流控或纸横向流条中是POCT装置血液分析的有效解决方案。

c. 多路复用技术尚在起步阶段

目前开发的可穿戴传感器大多专注于对体液中的代谢物和电解质等简单分析物的连续实时或间歇检测。然而,面对检测复杂样本,则需开发可以检测样本中其他目标的便携式设备,例如蛋白质、激素、核酸、小分子等。这些设备可以对样本进行更全面的分析处理,用于疾病的筛查和早期诊断。多路复用检测技术的主要障碍是蛋白质、激素、核酸等在汗液和其他体液中的浓度与全血相比极低,因此必须考虑这些生物流体中的目标分析物水平与全血中的目标分析物水平之间的相关性。为了实现结果自动化分析,机器学习、深度学习和其他AI算法逐渐被集成到定制的应用程序中,通过使用人工智能辅助系统将加速商用输血前检测设备的发展,从而改善对疾病的早期诊断和预测^[47]。

综上所述,新型输血前检测技术为输血治疗和疾病的预防诊断提供了有效手段。但目前仍面临发展缓慢的问题,亟需信息技术带来新的技术革命。近些年来各种高新技术迅猛发展,输血医学与生物技术、人工智能等结合日益紧密,将这些科技发展成果应用于输血领域可能给输血前检测技术带来新一轮技术革命。随着检测技术的不断发展,在可负担性、便携性、稳定性和便于控制的优势下,集成流水线化、智能化及生物安全性保证将成为未来输血前检测技术的发展趋势,如何提高检测便携性以适应不同检测场景的需求仍是值得探究的问题。

参 考 文 献

- [1] Mag-Usara R C Q, Empeño E P, Eala M A B, *et al.* Challenges in haemophilia care in the Philippines. *Lancet Haematol*, 2023, **10**(3): e166-e167
- [2] Leissinger C. Another victory for patients with hemophilia. *N Engl J Med*, 2023, **388**(4): 372-373
- [3] Sahmoud S, Ashry E M, Kalioby M E, *et al.* Knowledge improvement of blood transfusion safety among pediatricians: post educational intervention. *Transf Med Rev*, 2021, **35**(2): 135-139
- [4] Yusuf E, Allerberger F. Infectious disease serology in 2021. *Clin Microbiol Infect*, 2021, **27**(9): 1204-1206
- [5] Zhang H, Qiu X P, Zou Y R, *et al.* A dye-assisted paper-based point-of-care assay for fast and reliable blood grouping. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(381): eaaf9209
- [6] 张洪,袁睿,罗阳. 纸基微流控在检验医学中的应用与挑战. *中华检验医学杂志*, 2019, **42**(10): 813-820
- [7] Zhang H, Yuan R, Luo Y. *Chin J Lab Med*, 2019, **42**(10): 813-820
- [7] 胡孝林,王良婷,顾玮,等. 基于CRISPR/Cas系统的生物传感策略研究进展. *生物技术通报*, 2020, **36**(3): 69-77
- [8] Hu X L, W L T, Gu W, *et al.* *Biotech Bull*, 2020, **36**(3): 69-77
- [8] Hua X Y, Wang Z F, Wang Z Q, *et al.* De novo development of a universal biosensing platform by rapid direct native protein modification. *Anal Chem*, 2021, **93**(12): 5291-5300
- [9] Zhao H, Su E B, Huang L, *et al.* Washing-free chemiluminescence immunoassay for rapid detection of cardiac troponin I in whole blood samples. *Chin Chem Lett*, 2022, **33**(2): 743-746
- [10] Xu Z Z, Liu Z J, Xiao M, *et al.* A smartphone-based quantitative point-of-care testing (POCT) system for simultaneous detection of multiple heavy metal ions. *Chem Eng J*, 2020, **394**: 124966
- [11] 房文汇,张昱,翟英娇,等. 二硫化钼纳米材料在生物传感器中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(2): 189-203
- [12] Fang W H, Zhang Y, Zhai Y J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(2): 189-203
- [12] Teengam P, Siangproh W, Tontisirin S, *et al.* NFC-enabling smartphone-based portable amperometric immunosensor for hepatitis B virus detection. *Sens Actuator B Chem*, 2021, **326**: 128825
- [13] Jiang L P, Li Y Y, Xu Z, *et al.* Simultaneous electrochemical determination of two hepatitis B antigens using graphene-SnO₂ hybridized with sea urchin-like bimetallic nanoparticles. *Microchim Acta*, 2021, **188**(4): 109
- [14] Jaugstetter M, Blanc N, Kratz M, *et al.* Electrochemistry under confinement. *Chem Soc Rev*, 2022, **51**(7): 2491-2543
- [15] Sheta S M, El-Sheikh S M, Osman D I, *et al.* A novel HCV electrochemical biosensor based on a polyaniline@Ni-MOF nanocomposite. *Dalton Trans*, 2020, **49**(26): 8918-8926
- [16] El-Sheikh S M, Osman D I, Ali O I, *et al.* A novel Ag/Zn bimetallic MOF as a superior sensitive biosensing platform for HCV-RNA electrochemical detection. *Appl Surf Sci*, 2021, **562**: 150202
- [17] Akkapinyo C, Khownarumit P, Waraho-Zhmayev D, *et al.* Development of a multiplex immunochromatographic strip test and ultrasensitive electrochemical immunosensor for hepatitis B virus screening. *Anal Chim Acta*, 2020, **1095**: 162-171
- [18] Boonkaew S, Yakoh A, Chuaypen N, *et al.* An automated fast-flow/delayed paper-based platform for the simultaneous electrochemical detection of hepatitis B virus and hepatitis C virus core antigen. *Biosens Bioelectron*, 2021, **193**: 113543

- [19] Li F Y, Li H L, Wang Z Y, *et al.* Mobile phone mediated point-of-care testing of HIV p24 antigen through plastic micro-pit array chips. *Sens Actuator B Chem*, 2018, **271**: 189-194
- [20] Songjaroen T, Primpray V, Manosarn T, *et al.* A simple and low-cost portable paper-based ABO blood typing device for point-of-care testing. *J Immunoass Immunoch*, 2018, **39**(3): 292-307
- [21] Ansari N, Trambadiya N, Lodha A, *et al.* A portable microfluidic paper-based analytical device for blood detection and typing assay. *Aust J Forensic Sci*, 2021, **53**(4): 407-418
- [22] Lin J H, Tsai T T, Zeng Q, *et al.* A multifunctional microfluidic device for blood typing and primary screening of blood diseases. *ACS Sens*, 2020, **5**(10): 3082-3090
- [23] Park J, Park J K. Finger-actuated microfluidic display for smart blood typing. *Anal Chem*, 2019, **91**(18): 11636-11642
- [24] Park J, Han D H, Park J K. Towards practical sample preparation in point-of-care testing: user-friendly microfluidic devices. *Lab Chip*, 2020, **20**(7): 1191-1203
- [25] Nilghaz A, Guan L, Tan W, *et al.* Advances of paper-based microfluidics for diagnostics—the original motivation and current status. *ACS Sens*, 2016, **1**(12): 1382-1393
- [26] Zhang H, Liu R N, Li Q M, *et al.* Flipped quick-response code enables reliable blood grouping. *ACS Nano*, 2021, **15**(4): 7649-7658
- [27] Sanjay S T, Li M, Zhou W, *et al.* A reusable PMMA/paper hybrid plug-and-play microfluidic device for an ultrasensitive immunoassay with a wide dynamic range. *Microsyst Nanoeng*, 2020, **6**: 28
- [28] Powell L, Wiederkehr R S, Damascus P, *et al.* Rapid and sensitive detection of viral nucleic acids using silicon microchips. *Analyst*, 2018, **143**(11): 2596-2603
- [29] Bao J, Qiu X P, Wang D Q, *et al.* Carbon nanomaze for biomolecular detection with zeptomolar sensitivity. *Adv Funct Mater*, 2020, **31**(14): 2006521
- [30] Zhou J, Zeng Y J, Wang X L, *et al.* The capture of antibodies by antibody-binding proteins for ABO blood typing using SPR imaging-based sensing technology. *Sens Actuator B Chem*, 2020, **304**: 127391
- [31] Li X M, Feng H B, Wang Y Y, *et al.* Capture of red blood cells onto optical sensor for rapid ABO blood group typing and erythrocyte counting. *Sens Actuator B Chem*, 2018, **262**: 411-417
- [32] Sztittner Z, Bentlage A E H, Donk E, *et al.* Multiplex blood group typing by cellular surface plasmon resonance imaging. *Transfusion*, 2019, **59**(2): 754-761
- [33] Rukkumani V, Radhika V, Sivasankari S A, *et al.* Non invasive determination of blood group typing blood glucose and haemoglobin analysis. *Turcomat*, 2021, **12**: 1506-1509
- [34] Lin D, Zheng Z C, Wang Q W, *et al.* Label-free optical sensor based on red blood cells laser tweezers Raman spectroscopy analysis for ABO blood typing. *Opt Express*, 2016, **24**(21): 24750-24759
- [35] Lin X L, Lin D, Chen Y, *et al.* High throughput blood analysis based on deep learning algorithm and self-positioning super-hydrophobic SERS platform for non-invasive multi-disease screening. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(51): 2103382
- [36] Li J H, Wu X P, Li Y, *et al.* Amplification-free smartphone-based attomolar HBV detection. *Biosens Bioelectron*, 2021, **194**: 113622
- [37] Draz M S, Vasan A, Muthupandian A, *et al.* Virus detection using nanoparticles and deep neural network-enabled smartphone system. *Sci Adv*, 2020, **6**(51): eabd5354
- [38] Chan J, Michaelsen K, Estergreen J K, *et al.* Micro-mechanical blood clot testing using smartphones. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 831
- [39] Williams N X, Carroll B, Noyce S G, *et al.* Fully printed prothrombin time sensor for point-of-care testing. *Biosens Bioelectron*, 2021, **172**: 112770
- [40] Chen L F, Yu L, Liu Y T, *et al.* Space-time-regulated imaging analyzer for smart coagulation diagnosis. *Cell Rep Med*, 2022, **3**(10): 100765
- [41] Erdoes G, Schloer H, Eberle B, *et al.* Next generation viscoelasticity assays in cardiothoracic surgery: feasibility of the TEG6s system. *PLoS One*, 2018, **13**(12): e0209360
- [42] Nam J, Choi H, Kim J Y, *et al.* Lamb wave-based blood coagulation test. *Sens Actuator B Chem*, 2018, **263**: 190-195
- [43] Nadkarni S K. Comprehensive coagulation profiling at the point-of-care using a novel laser-based approach. *Semin Thromb Hemost*, 2019, **45**(3): 264-274
- [44] Shrivastava S, Trung T Q, Lee N E. Recent progress, challenges, and prospects of fully integrated mobile and wearable point-of-care testing systems for self-testing. *Chem Soc Rev*, 2020, **49**(6): 1812-1866
- [45] Hang Y J, Boryczka J, Wu N Q. Visible-light and near-infrared fluorescence and surface-enhanced Raman scattering point-of-care sensing and bio-imaging: a review. *Chem Soc Rev*, 2022, **51**(1): 329-375
- [46] Yuan R, Bai X P, Hu X L, *et al.* CATCH: high specific transcriptome-focused fusion gene variants discrimination. *Chem Commun*, 2022, **58**(55): 7618-7621
- [47] Yu X L, Chen X H, Sun Z X, *et al.* Ultracentrifugation-free enrichment and quantification of small extracellular vesicles. *Anal Chem*, 2022, **94**(29): 10337-10345

Application and Prospect of Pre-transfusion Detection Technology*

SUN Jin-Yuan^{1,2,4)}, YANG Yi¹⁾, LUO Wen-Hao^{1,2)}, ZHANG Hong^{3,4)}**, LUO Yang^{1,4)}**

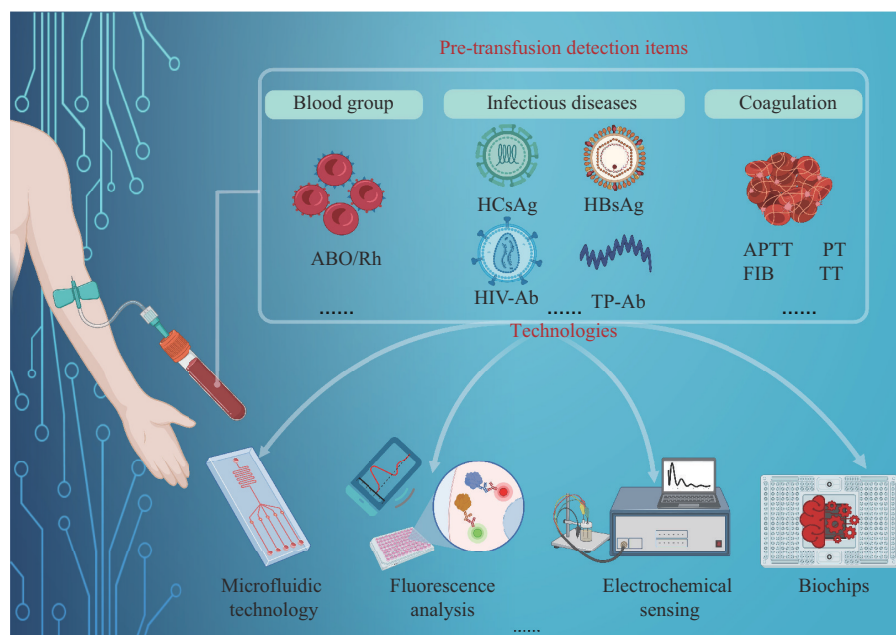
⁽¹⁾Center of Wisdom Laboratory and Molecular Medicine, School of Medicine, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

⁽²⁾College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

⁽³⁾Laboratory Medicine Center, Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China;

⁽⁴⁾Key Laboratory of Birth Defects and Reproductive Health of National Health and Family Planning Commission, Chongqing 400020, China)

Graphical abstract



Abstract Blood transfusion accuracy is crucial for disease treatment and emergency rescue. Prior to a blood transfusion, it is essential to perform a number of tests to assure proper clinical treatment and reduce the risk of complications. Pre-transfusion testing refers primarily to the blood group, coagulation, and infection to assure transfusion safety and prevent cross-infection. Blood type, cross-matching blood, fibrinogen, viral hepatitis, human immunodeficiency virus, and syphilis are routine pre-transfusion tests. Immunoassay is the traditional clinical pretransfusion detection method. With the expansion of clinical treatment requirements from hospital to on-site treatment, new technologies, such as electrochemical sensing, microfluidics, and spectroscopy technology, are being developed gradually for rapid detection prior to blood transfusion. The development of technologies

* This work was supported by grants from National Science Foundation for Outstanding Young Scholars (82125022), The National Natural Science Foundation of China (82072383, 82202633), and China Postdoctoral Science Foundation (BX20220194, 2022M721937).

** Corresponding author.

LUO Yang. Tel: 86-23-65100171, E-mail: luoy@cqu.edu.cn

ZHANG Hong. Tel: 86-531-85875205, E-mail: hongz@sdu.edu.cn

Received: April 11, 2023 Accepted: June 8, 2023

including colloidal gold immunity and biochips has facilitated the shift from large-scale laboratory equipment to portable testing for pre-transfusion screening. Further, the introduction of artificial intelligence technologies such as machine learning, biometric technology, and computer vision has contributed to the advancement of intelligent pre-transfusion testing. This article reviews the various application scenarios, benefits, and drawbacks of different pre-transfusion detection technologies, analyzes the application of a series of new technologies in pre-transfusion detection and its future development trend, and provides a reference for promoting the development of pre-transfusion detection and even rapid disease marker detection.

Key words safety of blood transfusion, detection technology, portable, chemical sensing, point-of-care testing

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0140