



如何加快血培养速度？*

胡伟^{1,2,4)**} 郑洋^{1,2)**} 李森^{1,2)**} 杨展^{1,2)} 关涛³⁾ 方婷婷^{1,2)} 左家思^{1,2)}
周宇科^{1,2)} 刘敏^{1,2)} 张旭^{1,2)***} 张彦^{1,2)***}

⁽¹⁾ 酵母功能湖北省重点实验室, 安琪酵母股份有限公司, 宜昌 443008; ⁽²⁾ 华中农业大学农业微生物学国家重点实验室, 武汉 430070;

⁽³⁾ 三峡大学第一临床医学院; 宜昌市中心人民医院, 宜昌 443000; ⁽⁴⁾ 三峡大学生物与制药学院, 宜昌 443002)

摘要 血流感染 (bloodstream infection, BSI) 病情进展迅速、院内病死率高、多重耐药菌株检出率逐年攀升, 及时诊断是指导抗菌治疗、改善患者预后的关键。血培养作为 BSI 检测金标准, 存在孵育周期长、周转时间久的短板, 从采血到报阳通常需 12 h 以上, 而 BSI 患者有效抗菌治疗每延迟 1 h, 患者预后不良的风险即显著升高。检测的滞后容易造成抗生素滥用, 延误 BSI 患者的救治。因此, 血培养速度过慢是临床微生物检验亟待解决的痛点。血培养的一级报告包括革兰氏染色结果以及报阳时间。临床针对常见血流感染致病菌如革兰氏阳性球菌、阴性杆菌以及酵母型真菌采取不同的用药方向, 一级报告就可以指导临床用药。本文从临床血培养流程优化和血培养瓶产品可改良的因素两个方面阐述了如何加快血培养速度。在流程层面, 规范采血、2 h 内送检、卫星血培养以及分级报告制度可有效缩短标本转运和前期处理时间, 使一级报告提前数小时发出。在血培养瓶改良层面, 优化培养基配方、添加抗生素吸附树脂、改进 CO₂ 传感膜及瓶体隔气设计, 可直接加速微生物复苏与增殖, 将一级报告时间缩短 1~4 h。此外, 本文也综述并分析了荧光原位杂交、各类聚合酶链式反应 PCR (polymerase chain reaction, PCR) 检测技术、微生物质谱、全血标本病原体直接检测、全自动化血培养、测序技术、T2 磁共振、标志物检测、机器学习辅助鉴定等血流感染检测的新技术及其局限性。综合来看, 血培养仍然具有不可替代性。因此加快血培养速度仍然是缓解血流感染检测痛点的重要方向。

关键词 血流感染, 血培养, 优化

中图分类号 R446.5, R515

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0342

CSTR: 32369.14.pibb.20260342

1 血流感染

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是指病原微生物一过性、间歇性或持续性侵入血流, 并可能对多个器官和组织造成广泛损伤。严重的血流感染可迅速进展为休克、器官衰竭、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC), 甚至死亡^[1]。在重症监护病房 (intensive care units, ICU) 中, 血流感染是最常见的潜在死亡原因之一。多种病原微生物均可引起血流感染, 其中细菌和真菌合计占病例的 90% 以上^[2]。

近年来, 血流感染的发病率持续上升, 病死率亦长期处于较高水平。这一趋势与广谱抗生素的广泛应用、免疫治疗药物和抗肿瘤药物使用增加、侵入性诊疗技术快速发展以及免疫功能低下人群不断

扩大等因素有关^[3]。与此同时, 血流感染病原菌的耐药问题日益突出, 给临床治疗带来严峻挑战。Hu 等^[4] 基于中国细菌耐药监测网开展的一项多中心研究显示, 在 2 773 例血流感染病例中, 医院获得性血流感染 (hospital-acquired bloodstream infection, HABSI) 中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 检出率为 52.0%, 高于社区获得性血流感染 (community-acquired bloodstream infection,

* 湖北省自然科学基金计划 (2024AFD128) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

胡伟 Tel: 15072527447, E-mail: weihu20160322@ctgu.edu.cn

张旭 Tel: 18872515732, E-mail: zhangxu@angelyeast.com

张彦 Tel: 13972043410, E-mail: zhangyan@angelyeast.com

收稿日期: 2026-06-25, 接受日期: 2026-10-10

CABSI) 的 30.7%; ICU 患者中碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KPN) 检出率达 53.9%, 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 检出率高达 90.2%, 均高于非 ICU 患者, 提示医院获得性及 ICU 血流感染中耐药形势尤为严峻。目前, 血培养仍是临床诊断血流感染的金标准, 主要原因在于其灵敏度较高且操作相对简便。血培养从报阳到报告的平均时间间隔约为 12 h, 临床实践中初步报告通常在 48 h 内发出。然而, 细菌、真菌等病原微生物一旦进入血液即可迅速增殖。例如, 细菌通常可在数分钟至数十分钟内完成一次分裂; 循环中的病原体约在 3 min 内即可播散至全身, 几乎到达所有器官^[5]。血培养报阳后, 实验室会及时向临床提供由报阳时间和革兰染色结果构成的初步报告, 以指

导初始抗菌治疗。然而, 获得血培养初步结果所需的时间往往落后于血流感染的发展速度, 难以满足临床及时诊断的需求, 这仍是当前临床微生物检验中的关键痛点。

为解决上述问题, 科研人员、体外诊断工程师和临床检验人员均致力于实现血流感染病原微生物的快速检测。本文总结了血流感染临床诊断中存在的主要问题与挑战, 讨论了血培养作为血流感染诊断金标准的优势和局限, 并针对包括血液标本采集、及时转运以及快速准确报告在内的完整诊断流程提出优化策略。同时, 本文分别论述了血培养瓶配方与设计的改进方向, 以揭示进一步提升诊断性能的可能途径; 随后列举近年来相关体外诊断企业开发的血流感染诊断产品, 并分析其优势与局限; 最后综述血流感染前沿检测技术的研究进展, 并展望未来发展趋势 (图1)。



Fig. 1 Development of bloodstream infection (BSI) detection

图1 血流感染 (BSI) 检测技术的发展

2 血流感染的检测

及时、准确的诊断是血流感染治疗的基础。人类长期以来一直受到血流感染的威胁。19 世纪末, 随着科学家认识到血液中存在病原微生物, 人们开始尝试从血液中培养和分离病原微生物。自 BD 公司于 1968 年推出血培养瓶以来, 血流感染检测至今仍主要依赖血培养。为解决血培养速度过慢这一痛点, 人们持续从不同方向开展研究、优化并探索新技术, 但目前仍无任何产品能够完全替代血培养。

2.1 血培养的意义与痛点

血培养 (blood culture, BC) 是将经静脉穿刺获得的血液接种至一个或多个培养瓶或培养管中, 以检出并鉴定细菌或其他病原微生物的过程。血培养对于合理使用抗生素和调整用药具有重要意义, 且具有灵敏度高、操作简便等特点, 目前仍是临床诊断血流感染的金标准^[6]。理想情况下, 患者血液标本报阳后应进行染色和显微镜检查, 并在 24 h 内出具染色报告; 随后对转种后获得的菌落进行菌种鉴定和药物敏感性试验, 并在 72 h 内出具最终的菌种鉴定及药敏报告^[7]。然而, 临床检测与鉴定过程中仍存在标本采集不规范、血培养标本未及时

送检、阳性率低以及容易污染等问题。因此,应规范患者血液标本的采集、保存、运输和检测全过程,尽可能降低外部因素对检验报告结果的影响。在资源有限地区,及时、恰当地诊断血流感染对患者救治和感染控制具有重要意义^[8]。A.Kumar等^[9]研究了脓毒症患者从初始发病到接受有效治疗的时间对生存率的影响,结果表明,脓毒症治疗每延迟1 h,患者生存率下降7.6个百分点。因此,重症血流感染患者需要在更短时间内获得有效治疗。然而在实际应用中,从患者血液标本采集到最终鉴定报告发出,整个血培养流程耗时较长,难以满足临床需求,已成为临床微生物检验面临的重要挑战。

2.2 血培养产品的演进

自1915年应用以来,以培养肉汤为基础、通常同时设置需氧和厌氧培养的传统血培养技术,为临床微生物学发展作出了重要贡献。然而,该类方法高度依赖人工观察和操作者经验,可能延迟初步结果的及时发布。近几十年来,自动化血培养系统得到广泛应用,其中以美国BD公司和法国生物梅里埃公司开发的系统最具代表性^[10-11]。这类自动化系统采用含营养丰富培养基、抗生素吸附材料和CO₂传感器(荧光型或比色型)的专用培养瓶,对微生物生长进行连续监测,从而缩短检测时间、降低污染风险并减少人工成本。尽管如此,对于急需诊断信息的危重患者,现有系统仍面临较大挑战。即使采用自动化检测系统,后续染色、鉴定和药物敏感性试验等步骤仍会进一步延长获得最终结果的时间。因此,近年来研究重点逐渐转向血培养瓶各组成部分的优化,包括培养基配方、抗生素吸附材料、培养瓶设计和传感技术,以提高检测速度与准确性。此外,远程监测技术和先进数据管理系统等新进展也旨在加快阳性结果的早期报告。通过系统优化血培养流程的各个环节,可显著提高临床微生物诊断效率。下文将进一步讨论血培养瓶优化的关键策略与技术,阐明如何通过组成和设计进行针对性改进,实现病原体的快速、可靠检测。

2.2.1 血培养基的改进

血培养瓶中血培养基的组成显著影响细菌生长、增殖及病原体检测效率,是提高血培养速度的核心要素之一。充足的碳源和氮源是微生物代谢与生长的基础^[12]。聚茴香脑磺酸钠(sodium polyanethole sulfonate, SPS)是一种广泛使用的抗凝剂,可通过中和氨基糖苷类抗生素、抑制补体和吞噬细胞活性等免疫反应,维持微生物生长并提高

血培养阳性率^[13-14]。然而,SPS会抑制阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*)、厌氧链球菌和脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)等特定微生物,因此可补充明胶或以淀粉硫酸钠(sodium amylosulfate, SAS)替代SPS,以抵消其抑制作用^[15-16]。SPS的最佳浓度通常控制在0.025%~0.050%,以平衡其抗凝作用和对微生物生长的抑制作用。SAS在病原体分离方面表现出与SPS相近的效果,但需配合大豆蛋白胨消化肉汤等特定培养基配方使用^[14, 16]。

苛养微生物的生长尤其依赖微量元素(如硫和多种矿物质)、维生素以及精确控制的氧气和二氧化碳环境^[12, 17]。为缩短微生物延滞期并提高总体生长速率,补充额外营养成分已被证明有效。这些补充物包括维生素B₁₂、微量金属、酵母提取物以及L-丙氨酸、L-天冬氨酸和L-甲硫氨酸等氨基酸。此外,提高培养温度(约42℃)、增加CO₂浓度并优化钠离子水平,均可显著缩短延滞期,促进微生物快速进入对数生长期^[18-21]。

生长因子是微生物增殖所必需但自身合成不足的有机化合物,同样对细菌生长具有关键支持作用^[12]。添加二甲基磺基丙酸(dimethylsulfoniopropionate, DMSP)、甜菜碱和S-甲基-L-甲硫氨酸(S-methyl-L-methionine, SMM)等甲基化合物,可有效缩短细菌生长延滞期,提高微生物复苏率。半乳糖聚合物可通过与外膜蛋白相关的特异性受体相互作用促进大肠杆菌(*Escherichia coli*)生长^[22]。血红素(X因子)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD或V因子)对病原体代谢至关重要,可支持微生物能量产生和生长所需的关键酶活性^[16, 22-23]。溶血后释放的营养物质可进一步促进病原体的快速检出和增殖,尤其有利于真菌和分枝杆菌等细胞内微生物^[24]。此外,嘌呤和嘧啶是厌氧菌能量代谢所必需的物质;琥珀酸和丙酮酸钠则可通过降低氧化应激并支持中心代谢,维持厌氧菌和非发酵菌的生长与存活^[16, 25-26]。柠檬酸盐具有与SPS相近的有效抗凝作用,可维持微生物活性并促进检出^[27]。黏蛋白可显著加快幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)生长,从而缩短培养时间并提高检出率^[28]。硝酸镧等稀土元素也被证明可促进布鲁氏菌(*Brucella*)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等细菌生长,但其具体机制尚未得到充分阐明^[29-30]。

此外,在血培养基中加入树脂或活性炭等抗菌药物吸附剂,可有效中和抗生素和毒素,提高既往接受抗菌治疗患者标本中微生物的复苏率^[12, 16]。培养基制备过程中加入消泡剂,可通过减少泡沫形成来提高灭菌效率;泡沫会限制热量传递和微生物灭活,同时消泡剂还可改善微生物生长过程中的气体交换^[31]。加入皂苷可使吞噬细胞内的细菌释放出来,从而显著缩短阳性血培养的检测时间^[32]。此外,低频超声可通过促进营养物质和氧气向细菌细胞转运,提高表面细菌的增殖速率,这一作用已在表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)中得到证实^[33]。总体而言,上述多种策略和补充成分能够从不同方面促进微生物快速生长和增殖,提高临床诊断中的病原体检测效率。

2.2.2 抗生素吸附材料

在临床上,毒血症、菌血症和脓毒症等病情进展迅速,可严重危及患者健康,因此通常需要立即开展经验性治疗。由此,患者血流中常残留抗生素^[34],对后续采血和培养过程产生不利影响。此外,不恰当使用抗生素可使患者病死率升高至原来的5倍,并可能加速抗生素耐药性的形成^[35],从而增加后续治疗难度。为减轻血液标本中残留抗生素的干扰,血培养基中通常加入吸附树脂和SPS^[36-37],以提高阳性检出率。目前,许多血培养基配方均含有吸附树脂。尤其是在急性脓毒症发作期间,临床建议至少进行3次血培养,而此时临床已使用的广谱抗生素仍可能在血流中保持活性。在此情况下采集血液标本,残留抗生素会抑制微生物增殖,因此有效的抗生素吸附材料十分必要。在多种候选材料中,吸附树脂已得到广泛研究^[13, 38-39]。例如,Stephan Harm等^[38]采用体外血液净化系统(extracorporeal blood purification, EBP)评估了4种不同吸附剂去除抗生素的效率。

2.2.3 传感底物

传感膜作为血培养检测系统的核心功能组件,其性能直接影响血培养瓶的检测灵敏度、可靠性、速度。血培养瓶荧光传感器技术自20世纪90年代确立以来,其核心进展在于实现了基于CO₂代谢产物的连续、无创自动化监测,显著提升了微生物检出率与检测时效^[40]。当前自动化血培养系统以基于CO₂浓度变化的荧光传感法与比色传感法为主流方案,凭借性能稳定、自动化程度高的优势占据绝

大多数临床市场,而气压检测、阻抗检测等非光学原理的监测方案也曾和技术发展历程中得到应用与探索^[11]。其中气压检测通过监测密闭培养瓶内微生物代谢引发的气压变化判断病原菌增殖情况,无需集成复杂的荧光传感膜与显色体系,生产工艺简便、耗材成本较低,更适配资源受限场景下的手工或半自动化检测需求;但该类方案存在明显性能局限,不仅检测灵敏度不足、报阳时间普遍长于荧光传感系统,对低载菌量标本检出能力较弱,且易受环境温度、接种体积、瓶体气密性等因素干扰导致结果偏差,同时多数传统方案难以实现高通量全自动实时监测,无法适配大型实验室的自动化检验流水线,因此这类非光学监测方案目前已不再是商业化血培养产品的主流技术路线,仅在部分基层医疗机构与资源受限场景中仍有少量应用,整体临床市场占比较低^[11]。

比色法通过pH指示剂的颜色变化反映CO₂浓度,荧光法则利用荧光染料对CO₂或pH变化的响应产生荧光信号变化。以BACTEC 9240为代表的系统通过瓶底内置荧光CO₂传感器,将平均报阳时间从传统系统的27.5 h缩短至20.2 h,并在金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌及肠杆菌科细菌的检出灵敏度上表现出统计学优势^[42];后续研究进一步证实,结合树脂或溶血等改良培养基后,该技术对真菌、革兰阴性菌及厌氧菌的检测效能得到优化,且绝大多数临床重要病原体可在72 h内被识别^[43-44]。然而,该传感器技术仍存在明显不足,主要表现为假阳性信号干扰问题:一方面,特定培养基(如Plus Aerobic/F)的初筛阳性且最终未获得明确诊断结论的比例为1.9%,显著高于其他介质^[43];另一方面,在高白细胞血症(如急性髓系白血病)患者中,大量原始细胞的代谢活动可产生与细菌生长难以区分的荧光信号曲线,导致临床误判^[45]。另外,在公开的专利技术中,传感膜技术通常为将指示剂同膜材料交联固化后形成,假阳性率和假阴性率高达5%以上,其中3%以上为血培养瓶传感膜质量原因导致,延误了病人的有效治疗,其次,现公开的技术操作繁琐指示剂分布不均匀,也是导致显色不灵敏的可能原因之一^[46]。

2.2.4 血培养瓶的设计

血培养瓶的设计涉及瓶体高度、培养基装量、充入气体的组成及瓶体材料等,同样是影响微生物生长和检测准确性的关键因素^[47-48]。血培养瓶分为需氧瓶和厌氧瓶^[49]:需氧瓶用于培养需氧病原体

和酵母样真菌, 厌氧瓶则用于培养厌氧或兼性厌氧病原体^[50]。由于不同微生物对氧气的需求不同, 培养瓶中充入气体的组成和体积也相应不同。厌氧瓶需要通过适宜气体有效隔绝氧气, 以保障厌氧和兼性厌氧微生物的最佳生长与增殖。因此, 厌氧瓶必须采用气体阻隔性能优异的材料。聚碳酸酯 (polycarbonate, PC) 和聚丙烯 (polypropylene, PP) 等氧气渗透率较高的常用包装材料不适用于厌氧培养条件。

血培养瓶常用材料包括 PC、玻璃和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET), 各自具有不同的优势和局限。玻璃瓶强度较高、透明性好、稳定性高且氧气阻隔性能优异, 但运输过程中易破损, 可能带来生物安全风险。玻璃瓶上的微裂纹通常难以通过肉眼发现, 在自动化检测过程中可能发生泄漏, 进而需要对仪器进行全面消毒。此外, 与塑料瓶相比, 玻璃瓶质量更大, 培养后产生的生物危害性废物也更多^[51-52]。PET 瓶具有适宜的刚性和耐化学性, 其氧气阻隔性能优于 PC 和 PP; 但 PET 耐热性较差, 在高温下可能分解产生有害化学物质^[53]。Ch.Huber 等^[54]采用非侵入式光纤氧量表, 在外涂层、内涂层、嵌入式涂层及添加除氧剂等不同阻隔结构下评估塑料瓶的氧气渗透性。结果表明, 带有外部除氧涂层的多层结构具有更优的隔氧性能。PP 具有密度低、耐化学性好和耐热性高等特点, 因其机械性能良好而常用于容器制造^[55]。然而, Matthias Onghena 等^[57]指出, PP 瓶在高温条件下会发生化学物质迁移和双酚 A 分解, 可能影响婴幼儿发育; 但在微波或蒸汽灭菌条件下, 其化学迁移量仍低于欧盟规定的特定迁移限量 (specific migration limit, SML)^[58-59]。借鉴食品包装设计思路, 将不同材料特性整合至多层单一材料结构中, 可进一步提高血培养瓶性能^[60]。

有效的血培养瓶设计应具备足够的强度和良好的气密性, 以在生产、储存和运输全过程中保持培养基完整性, 并防止氧气、光照和化学污染等外界因素的不利影响。自动封盖和包装工艺也要求瓶体具有足够刚性。对于厌氧瓶而言, 优异的气体阻隔性能尤为重要。包装和材料成本等经济因素关系到医院耗材费用及患者总体医疗成本的降低。与此同时, 为响应环境保护政策, 选择可持续、环境友好的材料对于减少环境影响日益重要。此外, 培养基体积和标本接种量也显著影响微生物检出效果。考虑到患者年龄、性别和采样时机等差异, 建议每瓶

至少接种 10 ml 血液, 以确保微生物密度达到检测阈值^[61-63]。引起血流感染的大多数需氧菌和兼性厌氧菌以及几乎所有酵母样真菌均偏好需氧环境, 而厌氧病原体则需要严格的厌氧条件^[64]。商业化血培养瓶在真空度和气体组成方面存在差异, 常用气体包括二氧化碳、氮气及混合气体。然而, 制造商通常将具体气体组合作为专有信息而不予公开, 消费者因而难以了解其具体生产方法^[13]。研究证实, 适宜的气体组成可显著促进微生物生长, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是一种革兰阳性病原菌, 可在 37 °C 下耐受多种不利环境, 但无法在完全由二氧化碳构成的环境中存活^[65-67]。

2.3 临床血培养流程优化

2.3.1 规范化血液标本采集

血液标本采集直接影响血培养阳性率和污染率。最佳采血时机为患者出现寒战、发热时, 或使用抗菌药物之前。此时血液中病原菌含量较高且未受抗菌药物干扰, 病原菌的血培养阳性率相对较高。采集后的血培养瓶应立即送至实验室, 送检时间不应超过 2 h, 且不宜冷藏, 因为肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 和脑膜炎奈瑟菌 (*Neisseria meningitidis*) 等病原菌在低温条件下容易死亡。此外, 采血量也是影响血培养阳性率的重要因素。多数患者血液中的病原菌浓度很低, 血流感染的检出概率取决于病原体浓度及采集血量^[68]。现行指南建议, 每例疑似血流感染患者采集 2~3 套血培养, 每套采血 20~30 ml, 并在需氧瓶和厌氧瓶之间均匀分配; 但对于儿童和老年患者而言, 这一要求具有较大挑战^[69]。血培养污染较为常见, 大量研究表明, 皮肤定植菌群是血培养污染中最常见的微生物来源^[70-73]。因此, 为降低血培养污染, 静脉采血前需使用碘酊或氯己定对皮肤进行有效消毒, 并严格遵循无菌操作规程。

2.3.2 卫星血培养

为缩短从采血到血培养仪开始培养的时间, 卫星血培养模式已应用于血流感染患者的检测与鉴定。卫星血培养是指在医院临床科室或急诊科配置模块化血培养设备, 使血液标本能够尽快开始培养, 并及时将信息同步至实验室信息系统。该模式省略了患者在临床科室或急诊初诊后, 将标本送至检验科接收再上机的部分环节, 从而缩短检测时间^[74]。将血培养仪设置在急诊科, 可使多数患者更早获得革兰氏染色结果, 使总周转时间中位数显著缩短至 48 h 以内, 并使住院时间中位数减少 1

d^[75]。然而在实际应用中，仪器成本较高以及临床科室或急诊医务人员工作量增加，限制了卫星血培养的普及与发展。

2.3.3 分级报告制度的实施

建议对血培养阳性结果实施分级报告制度，并由检验科与临床保持沟通，以尽早稳定患者病情。血培养仪报阳后，记录报阳时间，对阳性血培养物进行革兰染色，再经显微镜检查对病原菌作初步判断，并发布一级报告。同时，将阳性培养物转种培养，获得纯培养物后进行菌株鉴定并发布2级报告；最后开展药物敏感性试验并发布3级报告。目前，2级报告可直接使用1级报告阶段的培养物进

行微生物质谱鉴定；3级报告也可依据临床和实验室标准协会（clinical and laboratory standards institute, CLSI）M100或欧洲抗微生物药物敏感性试验委员会（European committee on antimicrobial susceptibility testing, EUCAST）指南，直接使用1级报告阶段的培养物开展药物敏感性试验。这些操作旨在缩短2级和3级报告时间，但均须以血培养阳性结果为基础。分级报告制度有助于及时调整治疗方案、控制患者病情、遏制细菌耐药性的产生，并减少并发症、医院感染及患者住院费用。我们同时对优化方法的具体时效提升进行了总结，这些优化方案有助于提升当前医院血培养速度（表1）。

表1 血培养检测方案耗时对比

Table 1 Comparison of time taken for blood culture testing methods

检测方案/优化类型	优化后检测耗时	报阳时间
常规传统血培养（未优化）	--	基线水平，耗时最长，易延误诊疗 ^[6]
流程优化（规范采血+2 h内送检+分级报告）	1级染色报告≤24 h，整体周转时间缩短3~6 h	快速输出初筛结果，指导早期经验性用药 ^[76]
卫星血培养模式	中位周转时间<48 h	缩短标本上机等待时长，缩短住院时间约1 d ^[74]
培养基+吸附材料优化	提前1~4 h报阳，阳性检出率提升	缩短微生物复苏与生长时间，降低抗生素干扰 ^[77]

2.4 血流感染新型检测技术

尽管通过规范采血、及时送检、卫星血培养及分级报告等流程优化，以及培养基、吸附材料、传感膜和瓶体设计等产品改良，血培养报阳时间已有缩短，但血培养从采血到报阳通常仍需12 h以上，仍难以完全满足危重血流感染患者“黄金1 h”救治需求。近年来，已有荧光原位杂交、多重聚合酶链式反应PCR（polymerase chain reaction, PCR）、MALDI-TOF-MS、宏基因组测序、T2磁共振及生物标志物检测等新型快速检测技术不断涌现，部分技术已用于阳性血培养物的快速鉴定，部分则尝试直接检测全血标本。然而，这些方法在靶标覆盖度、检测灵敏度、标准化程度及成本控制等方面仍存在明显局限，且多数需以血培养阳性物为起始样本或需血培养结果复核确认。因此，在当前临床实践中，血培养作为血流感染诊断金标准的地位仍不可替代，新型检测技术更多发挥补充作用，因此，如何进一步缩短血培养培养时间，仍是缓解临床血流感染检测痛点的关键方向。

2.4.1 荧光原位杂交

hemoFISH和QuickFISH是荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）两种较具代表性的应用模式。该类技术通常需要样本中的细菌浓度达到约10⁵ CFU/ml才能有效检测，检测样

本通常为血培养报阳后的菌液。hemoFISH以DNA为探针，可检测血流感染中90%以上的病原体。hemoFISH检测板的选择取决于阳性血培养物的革兰氏染色结果；若同时存在革兰阴性菌和革兰阳性菌，则需使用两块检测板。QuickFISH采用肽核酸（peptide nucleic acid, PNA）探针，通过缩短杂交反应时间并省去杂交后洗涤步骤来缩短报告时间。PNA分子是DNA的模拟物，其以不带电荷的肽骨架取代DNA探针的糖-磷酸骨架，使PNA探针能够避免静电排斥并与目标核酸杂交^[78]。QuickFISH靶向目标病原体基因组中特异性的核糖体RNA（rRNA），杂交周转时间仅约20 min，灵敏度和特异性为96%~100%，可在1 h内获得结果^[79]。PNA探针可进入微生物细胞，同时保留其形态。细胞形态的保留有助于提高试剂盒检测结果的准确性，并减少假阳性和假阴性^[80]。然而FISH技术探针靶点固定，菌种覆盖范围有限，无法检出未知病原体，通常仅适用于阳性血培养样本的分型鉴定。

2.4.2 PCR

PCR是一种常用的核酸扩增技术，通常用于从阳性血培养物中鉴定致病微生物。目前，PCR技术已广泛用于血培养病原微生物检测^[81-83]。荧光定量PCR是在PCR反应体系中加入荧光基团，目标基因扩增会引起荧光信号变化，据此完成病原微生物

鉴定。基于实时 PCR 技术的 Xpert® MRSA/SA Blood Culture (Cepheid, 美国) 可在约 1 h 内检测金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 其检测灵敏度分别为 99.6% 和 98.1%, 特异性分别为 99.5% 和 99.6%。该方法可将结果报告周转时间中位数缩短至 24 h, 并将平均住院时间降至 6.2 d, 但其样本仍需基于血培养后的样本。

环介导等温扩增 (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) 针对靶基因的 6 个区域设计 4 条特异性引物, 在链置换 DNA 聚合酶作用下, 可于 60~65 °C 恒温条件下对阳性血培养处理后的样本进行扩增, 从而实现病原微生物鉴定。基于 LAMP 的 Eazyplex® SuperBug CRE (Amplex Diagnostics GmbH, 德国 Gars-Bahnhof) 可快速、准确鉴定革兰阴性杆菌及其耐药基因。该方法的总体灵敏度为 95.2%~100%, 特异性为 97.9%^[84]。上述 PCR 类检测技术具有灵敏度高、特异性强和检测时间短等优势, 但无法实现病原菌全覆盖, 且成本较高。

多重 PCR 是指在同一 PCR 反应中同时加入多对特异性引物, 以同步检测多个靶片段。凯杰 (Qiagen) 公司研发的血流感染检测试剂盒 QiaStat-Dx BCID GPF Plus AMR, 基于 QiaStat-Dx 快速多重 PCR 平台^[85], 整合样本制备与扩增检测流程, 可在约 1 h 内一次性完成多种革兰氏阳性菌、真菌、泛革兰氏阴性菌靶标及抗菌素耐药性标志物的同步检测, 有助于缩短血流感染的病原学诊断周期, 为临床早期精准抗感染治疗提供依据, 然而该检测试剂盒明确设计用于阳性血培养物和纯菌落。BIOFIRE® Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel 是一种针对阳性血培养样本的全自动多重 PCR 检测技术, 可在约 1 h 内同时识别 43 种与血流感染相关的病原体 (包括革兰氏阳性/阴性菌、酵母菌) 及 10 种耐药基因标志物。该技术仅需约 2 min 人工操作时间, 平均灵敏度和特异性分别达 99.0% 和 99.8%, 在单微生物样本中与常规培养方法的一致性超过 90%。临床应用表明, 结合抗菌药物管理项目, BCID2 能显著缩短有效抗菌治疗调整时间, 帮助纠正不当经验性用药并促进降阶梯治疗, 进而降低患者 30 d 死亡风险、缩短住院时长^[86]。但多重 PCR 技术在临床上仍存在诸多局限性, 比如临床上的常见致病菌多达 100 多种, 虽然前 5 种占据病例的 80%, 但是剩下的 20%, 作为血培养来说, 是无法忽略的, 因此多重 PCR 只能解

决部分重要常见菌的快速检测。该产品收费目前相对于血培养仍处于较高的水平。

2026 年 8 月, 《自然 - 通讯》(Nature Communications) 发表了一项大规模多中心随机对照试验 (纳入 1 373 例患者), 证实了微滴式数字 PCR (droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR) 在脓毒症诊疗中的突出价值。首先, 在诊断能力上, ddPCR 将病原体检出率从传统血培养的 21.6% 大幅提升至 54.1% (差异极显著, $P < 2 \times 10^{-16}$)。得益于此效果, 使用 ddPCR 指导治疗的患者中, 有 12.9% 能及时获得“对症”的抗菌药物, 而对照组这一比例仅为 6.1% ($P = 0.0039$), 相当于精准用药的概率翻了 1 倍。研究还发现, 在发病后 0~3 d 内尽快启动针对性靶向治疗 (而非经验性广谱用药), 与更好的生存率显著相关 ($P = 0.026$), 表明 ddPCR 已从单纯的快速诊断工具转化为能够指导抗生素精准调整并改善患者预后的临床决策支持手段, 虽然该技术不依赖于血培养阳性样本, 但仍存在靶标覆盖的局限性^[87]。

Magicplex™ 实时脓毒症检测技术 (Seegene, 韩国首尔) 基于实时 PCR, 属于全血直接检测技术, 无需血培养增菌富集, 可在 3~6 h 内直接从全血中检测 90 余种微生物和 3 种耐药基因^[4]。研究表明, Magicplex™ 可能有助于指导抗菌治疗。然而, 尽管 Magicplex™ 与血培养结果具有较高一致性, 且该方法特异性为 66%~92%, 但其灵敏度仅为 37%~65%, 限制了临床应用^[88]。LightCycler® SeptiFast (LCSF, Roche Diagnostics GmbH, 德国曼海姆) 同样为全血直接检测方案, 基于多重实时荧光 PCR 可鉴定血流感染中 90% 的常见病原体, 包括 19 种细菌和 6 种真菌, 约 6 h 即可完成标本检测。E.Leitner 等^[89] 比较了 SeptiFast 系统与血培养在病原体鉴定方面的性能, 结果显示两者一致性较高, 为 82.7%。但该系统的仪器和试剂价格昂贵, 临床推广较为困难。

尽管 PCR 类分子检测技术显著缩短了病原体检出时间并提升了诊断效率, 但多数平台仍依赖阳性血培养物作为起始样本, 由于分子方法存在靶标覆盖局限、灵敏度波动等问题, 且核酸扩增结果阳性不等于一定存在活菌, 特别是在抗生素治疗以后, 血液中可能存在残留的病核酸, 且血培养还为后续的鉴定和药敏所需要的纯分菌落提供基础, 因此, PCR 技术仍然无法替代血培养^[90]。

2.4.3 基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱

基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱MALDI-TOF-MS利用离子源将样品转化为运动离子,在电场或磁场作用下分离不同质荷比的离子,检测器依据离子强度形成质谱图,最后通过数据库检索与匹配完成微生物鉴定^[91-92]。该技术成熟的临床应用场景为血培养报阳后的菌液鉴定,可准确鉴定大多数常见病原体,包括常见革兰阳性菌(如链球菌、肠球菌等)和革兰阴性菌(如大肠杆菌、铜绿假单胞菌、沙门菌等)。该技术无需转种获得纯菌落,对阳性血培养物进行简单前处理后即可上机检测,从样品处理到质谱鉴定仅需约1 h^[93-97]可准确鉴定绝大多数常见的革兰阳性菌、革兰阴性菌与真菌,具有检测速度快、单样本成本低的优势。然而,MALDI-TOF-MS用于阳性血培养物微生物鉴定时也存在一定局限^[98]。例如,血培养瓶中大量红细胞和培养基营养成分会干扰质谱结果,降低检测准确性;此外,数据库的丰富程度和质量也会直接影响结果准确性。Romero-Gomez和Mingorance^[99]研究了MALDI-TOF-MS对血培养瓶阳性培养物的鉴定性能,结果显示,含活性炭吸附材料的阳性血培养物鉴定率较低,而其他血培养瓶均可获得可靠鉴定结果。不过,该方法无法区分*Shigella*和*E. coli*。实验室阶段也存在血液直接微生物质谱检测,即通过前处理,提取血液里的细菌,但是当血流感染初发的时候,通常1 ml血液里的致病菌浓度在1~5 CFU/ml,微生物质谱的采集点至少为50~100个,因此血液直接微生物质谱检测对初发的血流感染,检测灵敏度不足,现有研究表明,通过免疫磁珠、微流控或声学捕获等富集手段,可以实现从全血中直接提取细菌并进行MALDI-TOF-MS鉴定,但同时宿主蛋白干扰和低菌量检测也限制了其在临床的实际应用^[100]。

2.4.4 全血标本病原体直接检测与全自动化血培养

直接鉴定全血标本的检测方法具有较大应用潜力。该类方法适用于生长缓慢或难以培养的病原体,可省去大量培养时间并直接完成鉴定^[101]。然而,其性能会受到血液中细菌载量、人源DNA以及相关抑制物的影响^[102]。近年来,如何减轻或消除这些限制已成为血流感染体外诊断企业研发的重点。尽管近年来体外诊断领域在样本前处理与核酸富集策略上取得进展并已有商业化产品问世,但现有直检方案在灵敏度与病原体覆盖谱方面尚未达到临床全面诊断要求,检测结果仍需以传统血培养作

为复核确认的金标准^[103]。

在血流感染的实验室诊断流程中,阳性血培养瓶的后续处理(转种、涂片、接种及孵育)长期依赖人工操作,存在标准化程度低、周转时间(turnaround time, TAT)长、生物暴露风险高等问题。目前,一些大型企业会将关注点放在血培养流程的优化和自动化上,通过优化血培养流程,将血培养的报警、发报告、接种、药敏和抑菌环测定等流程集成到全自动系统中,可以将血培养的3级报告时间由67 h缩短至58 h。如,生物梅里埃推出的全自动微生物样本处理系统Vjunior可直接对接阳性血培养瓶,并与3D血培养系统联用,自动完成转种、涂片、药敏接种与孵育等环节,实现全流程的标准化、全封闭、无人化处理。该系统支持小批量样本随到随检,在保证检测连续性的同时有效缩短TAT,减少人工操作引入的随机误差与操作人员暴露于病原体的风险,从而提升微生物实验室的运行效率与检验质量^[10],但当系统做出报警指令动作时还是要基于血培养的时间。

2.4.5 靶向/宏基因组2代测序

宏基因组检测策略包括基于靶向扩增子的测序和宏基因组测序,可直接分析临床标本中特定基因或全部基因组信息。

靶向扩增子测序主要面向序列已知的病原微生物,通过扩增病原菌的特定核酸片段,实现病原菌的鉴定和定量。该方法在临床应用中存在较大局限,对于感染病原体未知的临床血液标本,无法实现全面覆盖鉴定,因此目前尚无相关产品开发^[104]。

宏基因组2代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)对待测标本中的全部核酸进行随机测序,并通过分析测序信息识别微生物的种类、数量及耐药性。mNGS具有高灵敏度和高通量等优势,可显著提高疑难、重症感染的诊断效率^[105]。然而,全血标本中大量宿主核酸会影响血液病原微生物的检测,因此,病原微生物核酸分离方法对血流感染的早期诊断至关重要^[106-107]。增加测序深度可提高检测灵敏度,但当测序深度达到平台期后继续增加,将导致检测时间和成本上升^[108-109]。快速测序加宏基因组分析通常是送样给第三方实验室检测分析。而快速测序加宏基因组分析通常出现在一些医疗机构的实验室自建检测方法(laboratory developed test, LDT)项目中,这种技术和产品作为3类医疗器械管理,血培养是2类医

疗器械,快速测序加宏基因组分析的技术还需要发展得更加成熟,而且由于操作和数据分析的要求,目前很难对血培养进行替代,所获得的结果也需要血培养复核。比如 iDTECT® Dx Blood 检测 (PathoQuest, 法国巴黎) 基于 mNGS 原理,可从血液中鉴定 1 200 余种微生物。研究表明,与传统方法相比,该方法具有较高的阴性预测值^[110]。美国加利福尼亚州红木城 (Karius NGS Plasma Test™, Karius) 是美国开发的微生物鉴定系统,基于血浆微生物游离 DNA 的非靶向 NGS 检测,可鉴定 1 000 余种具有临床意义的病原微生物,目前仍处于实验室检测阶段^[111-112]。值得注意的是,全球首个基于 mNGS 的血流感染病原体核酸检测试剂盒于 2026 年 8 月获国家药品监督管理局批准上市,针对血浆样本定性检测细菌及真菌核酸,用于疑似血流感染同时血培养等常规诊断方法无法确认病原体的患者、脓毒症等重症以及危重症血流感染患者的辅助诊断。该技术无需预设靶标,突破了此前 LDT 模式在宿主干扰上的局限。结合国家医保局已明确的 mNGS 统一收费编码,该产品率先打通从临床应用到合规报销的全链路,推动中国宏基因组检测从实验室自建向标准化 IVD (*in vitro* diagnosis) 模式跨越。

2.4.6 基于 T2 磁共振的方法

T2 磁共振法首先扩增病原体 DNA,随后由探针修饰的纳米颗粒捕获扩增产物;杂交后形成纳米颗粒微簇,引起样品磁共振信号变化。该技术属于全血直接检测方案,无需纯化血液标本与增菌培养。L.A.Neely 等^[113]使用便携式 T2 磁共振检测装置,在人全血中检测 5 种 *Candida*,检出限可达 1 CFU/ml,检测时间不超过 3 h。与血培养方法相比,其阳性结果一致率为 98%,阴性结果一致率为 100%。

T2 *Candida* (美国) 是一种基于 T2 磁共振的诊断检测,无需从血液标本中提取 DNA,即可直接从全血中鉴定 5 种 *Candida*,最低检出限为 1 CFU/ml。此外, T2 Biosystems 还推出了获得欧洲合格认证 (European conformity, CE) 标志的 T2 Bacteria 产品,可鉴定 6 种常见细菌。B.Lucignano 等^[114]研究了 T2 *Candida* 和 T2 Bacteria 在儿童血流感染病原体检测中的性能。T2 Bacteria 和 T2 *Candida* 的灵敏度和特异性分别为 84.2% 和 100%,平均鉴定时间分别为 4.4 h 和 3.7 h。T2 磁共振技术虽能实现全血病原体的快速直接检测,但因检测面

板仅覆盖少数常见菌种且无法提供药敏结果、与血培养存在较高结果不一致性导致临床解读困难,以及成本效益考量,限制了其大规模临床应用,当前只存在于实验室层面应用^[113]。

2.4.7 基于生物标志物的生物传感技术

病原菌侵入血流后,免疫系统通过识别细菌表面的多肽、脂多糖等病原体相关分子模式而被激活,随后将信号传递至细胞核,促进或抑制炎症细胞因子的释放。因此,炎症细胞因子可作为血流感染早期诊断的候选生物标志物。生物标志物检测在临床检验、环境监测、食品卫生及其他微生物检测领域具有广阔应用前景。临床微生物检验中常见的 5 种生物标志物为降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)。病原菌侵入人体后,这些生物标志物的水平会显著升高。大量相关研究已证实,将这些生物标志物作为微生物感染检测靶标具有可靠性^[115-119]。

随着生物传感检测技术快速发展,电化学、光学、表面等离子体共振 (surface plasmon resonance, SPR)、表面增强拉曼散射 (surface-enhanced Raman scattering, SERS) 以及 3D 打印等新技术已用于生物标志物的高灵敏、快速检测。C. Russell 等^[120]开发了一种新型微电极:将微电极固定于针状硅基底上,并偶联抗 IL-6 抗体,抗体捕获 IL-6 后引起电信号变化,从而实现血液标本中 IL-6 的检测。F.Battaglia 等^[121]报道了一种基于 SPR 的 PCT 生物传感检测方法,当待测物与传感器固定分子结合时会引起 SPR 信号变化,据此完成 PCT 定量。J.Liu 等^[122]以超亮荧光纳米球作为信号材料,建立了可同时检测 CRP 和 HBP 的免疫层析试纸条方法,CRP 和 HBP 的检出限分别为 0.51 ng/ml 和 0.65 ng/ml,检测过程可在 22 min 内完成。R. Chen 等^[123]将纳米多孔阳极氧化铝 (anodic aluminum oxide, AAO) 功能化作为传感膜,并采用编码 SERS 纳米标签构建垂直流检测系统。该系统可同时检测 CRP、IL-6、SAA 和 PCT,线性动态范围跨越 5 个数量级,且具有较好的准确性和重复性。近年来,还开发了基于流式细胞术的微流控检测装置,采用聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 材料通过软光刻法制备细胞分离芯片^[124],该方法可将红细胞与血液

中的感染细菌分离,细菌回收率为91.3%,分离的细菌浓度下限为100 CFU/ml。然而,传统微流控芯片中的PDMS具有疏水性,可能导致细胞非特异性结合,干扰检测结果的准确性;同时,芯片合成过程复杂且批间差异较大,会影响检测结果的稳定性^[125]。Y.Yang等^[126]采用3D打印技术制备细胞分离芯片,所用打印树脂可减少非特异性结合,并可实现批量生产,该方法用于检测脓毒症患者血液中的CD64、CD69和CD25三种生物标志物,表现出较好的准确性。尽管近年来血流感染病原微生物相关生物标志物的快速检测发展迅速,但仍存在以下局限:生物标志物水平可能受到创伤、手术等非感染性因素影响;生物标志物只能反映某一种或某一类病原菌的感染程度,无法完全满足临床血流感染患者的诊断需求;基于生物标志物的快速检测技术易受临床复杂样本基质干扰,并可能产生错误结果。此外,有公司也开发了3种标志物的联检产品,针对病原体的3种抗原,联合检测革兰氏阳性菌的细胞壁成分肽聚糖,革兰氏阴性菌的细胞壁成分脂多糖和真菌的细胞壁成分1,3- β -D葡聚糖,这种产品有明显的局限性,如脂多糖普遍存在,因此这种检测方法会产生很多假阳性结果。

2.4.8 机器学习辅助鉴定

随着计算机技术快速发展,通用计算能力显著提升,多种机器学习方法已用于辅助血流感染的临床诊断^[127-128]。通常先收集大量病原体数据,并将其划分为训练集、验证集和测试集^[129];随后基于深度学习框架构建模型,使用数据集进行训练,将测试结果与深度学习模型进行比较,并采用统计学方法评估算法,从而筛选最优的病原体预测模型^[130-131]。然而,机器学习所用细菌数据往往来源于实验室培养,与真实临床数据存在偏差,可能引入数据偏倚并影响模型预测准确性^[132]。Y.-M. Tseng等^[129]引入临床实践中的真实血流感染病原体样本数据,采用深度迁移学习方法建立模型,更真实地反映临床情况。该模型对革兰染色类别的识别准确率为99.30%,对耐药菌的鉴定准确率为98.5%。尽管机器学习具备预测早期血流感染病原体的能力,对临床用药具有重要意义,但其临床应用仍存在模型偏倚风险较高、易受不同人群和预测因素影响等局限,因此亟需建立更加全面的模型。

梅里埃收购了美国Day Zero Diagnostics (DZD),后者针对血流感染的诊断技术整合了专有的Blood2Bac™超高富集流程、牛津纳米孔测序

平台及Keynome®机器学习算法,能够直接从全血样本中实现病原体鉴定与抗菌药物敏感性预测。该技术通过高效富集低浓度细菌DNA,克服了传统血培养灵敏度不足的问题,在约8 h内即可出具结果,显著短于传统方法2~5 d的周转时间。其核心优势在于Keynome®算法利用全基因组数据进行耐药性预测,而非仅依赖已知耐药标记的检出,从而提升了表型耐药预测的准确性与广度;临床评估数据显示,该系统在物种鉴定方面具有99.9%的特异性和与临床培养高度一致的结果,为败血症等危重感染提供了快速、全面的精准诊断工具,但仍然存在临床验证不足和生物信息分析门槛^[133]。

我们汇总了各类血流感染新型检测技术的样本来源、优势与局限性(表2),不同技术各有短板,尚无手段可兼顾低成本、全覆盖、高精度诊断,因此血培养仍是血流感染诊断金标准。

3 结论与展望

综上所述,尽管近年来血流感染检测技术发展迅速,多种分子诊断与新型传感器平台相继进入临床应用或研究阶段,但血培养作为血流感染病原学诊断金标准的地位在可预见的未来依然难以被取代。这并非源于新技术缺乏优势,而是因为血培养在病原体覆盖广度、药敏试验可及性、操作标准化程度、卫生经济学效益以及临床结果可解释性等方面,仍具备其他检测手段尚无法同时满足的综合优势。

从病原体覆盖能力来看,多重PCR技术虽可在约1 h内完成部分重要病原体及其耐药基因的同步检测,但临床常见的血流感染病原菌多达100余种,依据临床实践,前5种病原体虽约占病例总数的80%,但余下20%的少见或条件致病菌对个体患者而言仍具有不可忽视的临床意义。多重PCR受限于固定靶标设计,仅能实现部分常见病原体的快速筛查,难以替代血培养的广谱分离与鉴定功能。血液直接微生物质谱检测理论上可省去增菌培养步骤,但血流感染初期血液中的病原菌载量通常仅为1~5 CFU/ml,而MALDI-TOF-MS实现可靠鉴定所需的最低菌量阈值约为50~100个菌落,加之血液基质中宿主蛋白和细胞成分的干扰,使其对早期低菌量血流感染的检测灵敏度明显不足,尚不能直接应用于全血标本。宏基因组2代测序虽具备无偏倚检出疑难、罕见及难培养病原体的能力,但其操作流程复杂、生物信息分析专业门槛高、仪器与试剂

表2 血培养检测技术

Table2 Blood culture detection techniques

检测技术	检测样本来源	检测时长	核心优势	主要局限	临床适用性
FISH 荧光原位杂交	血培养报阳后菌液	约1 h	快速, 灵敏度96%~100%	仅能检测阳性血培养, 菌种覆盖有限	阳性培养物快速分型鉴定 ^[134]
普通/荧光定量 PCR	血培养报阳后菌液	约1 h	耗时短, 可检出耐药菌	无法覆盖到少见病原菌	重症常见菌快速筛查 ^[135]
LAMP等温扩增	血培养报阳后菌液	短时	恒温反应, 仪器门槛低	引物设计复杂, 靶标有限	基层急诊革兰阴性菌快检 ^[136]
多重PCR	血培养报阳后菌液	单次同步检测多种病原体	试剂设备昂贵, 靶点固定	复杂混合感染、耐药菌检测	部分重要常见菌的快速检测 ^[137]
ddPCR	外周血血浆(游离DNA)	6.6 h (中位数)	检出率显著高于血培养, 精准用药率翻倍	靶标覆盖有限, 对革兰阳性菌及真菌灵敏度相对较低	疑似脓毒症早期病原诊断、抗生素精准调整及动态疗效监测 ^[87]
Magicplex 实时PCR	原始全血(无培养富集)	3~6 h	全血直接检测多种微生物	灵敏度仅37%~65%	仅作辅助诊断 ^[88]
SeptiFast PCR	原始全血(无培养富集)	约6 h	覆盖绝大多数常见菌/真菌	价格昂贵, 普及困难	疑难细菌、真菌感染的辅助诊断 ^[138]
MALDI-TOF 质谱	血培养报阳后菌液	约1 h	无需传代, 鉴定速度快	血液基质干扰, 部分菌种无法区分	临床阳性培养物批量鉴定 ^[139]
全血直接检测	原始全血(无培养富集)	较短	无需培养, 适配难培养菌	易受血液抑制物干扰	早期感染初筛, 尚在优化推广 ^[103]
靶向/mNGS 测序	全血/血浆	数小时	可检出未知疑难病原体	宿主受核酸干扰, 成本高	重症不明感染兜底诊断 ^[140]
T2 磁共振	原始全血(无培养富集)	3~4.4 h	全血直检, 检出限1 CFU/ml	菌种覆盖少	念珠菌、常见细菌危重感染快检 ^[141]
生物标志物传感	血清/血浆	22 min 起	操作简单、适合批量筛查	非感染因素干扰, 不能区分致病菌	感染早期预警、病情监测 ^[142]
深度机器辅助鉴定	血培养样本数据/影像	识别快, 训练周期长	革兰染色、耐药菌识别准确率高	数据倚倚, 临床落地不成熟	科研阶段, 具备应用潜力 ^[143]

成本较高, 现阶段多以3类医疗器械或LDT形式在部分医疗机构开展, 检测结果仍需血培养复核确认, 尚不具备在各级医疗机构全面替代血培养的现实条件。基于宿主炎性生物标志物的检测方法虽然操作简便、周转时间短, 但标志物水平易受创伤、手术及非感染性炎症等因素影响, 且无法明确病原体种类与药物敏感性特征, 临床定位更多为感染早期预警或辅助诊断, 而非病原学确诊手段。T2 磁共振技术虽可实现全血中部分病原体的直接检测, 但其检测面板覆盖菌种有限, 成本效益尚未达到广泛推广的要求。

从临床可及性与卫生经济学角度分析, 血培养设备在我国2级及以上医疗机构中已得到广泛普及, 检验人员对血培养操作流程、分级报告制度及质量控制体系具有成熟的实践经验, 血培养阳性后的转种、鉴定和药敏试验链条也高度标准化。此外, 医院现有自动化血培养系统及配套培养瓶的存

量规模庞大, 更换检测体系所需设备投入、人员培训成本及临床验证周期均构成较高的转换壁垒。近年来, 部分全自动微生物样本处理系统通过整合报警、转种、涂片、药敏接种等环节, 将血培养3级报告时间由约67 h缩短至58 h, 但其自动化流程仍以血培养报阳作为起始节点, 尚未突破“报阳时间”这一核心时间瓶颈。因此, 在当前技术条件下, 加快血培养速度, 尤其是缩短从标本采集到阳性报警的时间间隔, 仍是提升血流感染诊断时效最为现实的路径。

在血培养提速的诸多策略中, 血培养基的优化具有核心地位。规范采血、及时送检、卫星血培养模式及分级报告制度等流程改进措施虽可减少标本转运和前处理环节的时间损耗, 但决定微生物能否在培养瓶中快速复苏、缩短延滞期并产生可检测信号的关键, 仍在于培养基配方、抗生素吸附材料、传感膜性能及瓶体气体环境等内在因素。培养基营

营养成分的适宜性直接影响细菌延滞期长短与对数生长期启动速度, 抗生素吸附树脂的有效性关系到已接受经验性抗菌治疗患者标本的阳性检出率, 传感膜的灵敏度与响应特性则决定报阳信号能否更早被仪器识别。因此, 血培养基的系统优化是加速血培养初级报告的核心技术路径, 也是当前最具临床转化价值和现实可行性的研究方向之一。

展望未来, 真正具备替代传统血培养潜力的技术体系应同时满足以下条件: 能够直接以全血标本为检测对象, 无需依赖增菌培养即可实现病原体广覆盖; 能够提供可靠的药物敏感性信息; 周转时间显著缩短且成本可控。DZD^[133]报道的Blood2Bac™ 超高富集流程联合牛津纳米孔测序平台及Keynome®机器学习算法, 是目前最接近上述目标的技术方案之一。该技术通过高效富集全血中低浓度病原体核酸, 绕过了传统血培养的增菌时间瓶颈, 可在约8 h内完成病原体鉴定与耐药性预测; 其Keynome®算法基于全基因组数据进行表型耐药预测, 而非仅依赖已知耐药基因的检出, 有望弥补现有分子诊断方法在药敏信息方面的不足。若该技术能在更大规模的多中心临床研究中进一步验证其灵敏度、特异性及耐药预测准确性, 并实现成本控制和操作自动化, 将让血流感染的诊断进入一个新的时代。然而, 血培养仍是血流感染病原学诊断不可替代的金标准, 而加快血培养速度——特别是通过优化血培养基以缩短报阳时间——仍是当前最为紧迫且最具可行性的研究方向。

参考文献

- [1] Calis J, Woensel J, Lemson J. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2013, **369**(21): 2062-2062
- [2] Dyck B, Unterberg M, Adamzik M, *et al.* The impact of pathogens on sepsis prevalence and outcome. *Pathogens*, 2024, **13**(1): 89
- [3] Blot K, Bergs J, Vogelaers D, *et al.* Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2014, **59**(1): 96-105
- [4] Liu X, Du X, Huang Y, *et al.* Rapid detection of four pathogens in bloodstream infection by antimicrobial peptide capture combined with multiplex PCR and capillary electrophoresis. *Microchem J*, 2023, **185**: 108199
- [5] Anand V, Zhang Z, Kadri S S, *et al.* Epidemiology of quick sequential organ failure assessment criteria in undifferentiated patients and association with suspected infection and sepsis. *Chest*, 2019, **156**(2): 289-297
- [6] Lamy B, Dargère S, Arendrup M C, *et al.* How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? a state-of-the-art. *Front Microbiol*, 2016, **7**: 697
- [7] Mylotte J M, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, **19**(3): 157-163
- [8] Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld K P, *et al.* Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *Eur J Microbiol Immunol*, 2014, **4**(1): 1-25
- [9] Zanotti-Cavazzoni S L. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Yearb Crit Care Med*, 2007, 2007: 187-188
- [10] Qin J, Zhang H, Zhang X, *et al.* Optimizing blood culture diagnostics through laboratory automation: reducing turnaround time and improving clinical outcomes. *Microbiol Spectr*, 2025, **13**(12): e01927-e01925
- [11] Ahn K, Lee T, Hwang S. Comparative performance evaluation of continuous monitoring blood culture systems using simulated septic specimen. *Diagnostics*, 2025, **15**(4): 468
- [12] Lagier J C, Edouard S, Pagnier I, *et al.* Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*, 2015, **28**(1): 208-236
- [13] Washington J A, Ilstrup D M. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis*, 1986, **8**(5): 792-802
- [14] Stanek J L, Vincent S. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by sodium polyanetholesulfonate. *J Clin Microbiol*, 1981, **13**(3): 463-467
- [15] Reimer L G, Reller L B. Effect of sodium polyanetholesulfonate and gelatin on the recovery of *Gardnerella vaginalis* from blood culture media. *J Clin Microbiol*, 1985, **21**(5): 686-688
- [16] Zhou T. Experimental diagnosis and clinical diagnosis and treatment of bloodstream infection [M]. Shanghai: Published by Shanghai Science and Technology Press, 2023
周庭银. 血流感染实验诊断与临床诊治(第三版)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2023
- [17] Palarasah Y, Skjoedt M O, Vitved L, *et al.* Sodium polyanethole sulfonate as an inhibitor of activation of complement function in blood culture systems. *J Clin Microbiol*, 2010, **48**(3): 908-914
- [18] Ali J, Joshi M, Ahmadi A, *et al.* Increased growth temperature and vitamin B₁₂ supplementation reduces the lag time for rapid pathogen identification in BHI agar and blood cultures. *F1000Res*, 2023, **12**: 131
- [19] Bannenberg J W, Boeren S, Zwietering M H, *et al.* Insight in lag phase of *Listeria monocytogenes* during enrichment through proteomic and transcriptomic responses. *Food Res Int*, 2024, **175**: 113609
- [20] Rolfe M D, Rice C J, Lucchini S, *et al.* Lag phase is a distinct growth phase that prepares bacteria for exponential growth and involves transient metal accumulation. *J Bacteriol*, 2012, **194**(3): 686-701
- [21] Emerson D, Tang J. Nutrition and media. In *Methods for General and Molecular Microbiology*. Washington, DC, USA: ASM Press, 2014: 200-214
- [22] Gestwicki J E, Strong L E, Borchardt S L, *et al.* Designed potent multivalent chemoattractants for *Escherichia coli*. *Bioorg Med Chem*, 2001, **9**(9): 2387-2393
- [23] Allen J P, Chamberlain K D, Olson T L, *et al.* A bound iron

- porphyrin is redox active in hybrid bacterial reaction centers modified to possess a four-helix bundle domain. *Photochem Photobiol Sci*, 2022, **21**(1): 91-99
- [24] Nayak A P, Green B J, Beezhold D H. Fungal hemolysins. *Med Mycol*, 2013, **51**(1): 1-16
- [25] Lev M, Keudell K C, Milford A F. Succinate as a growth factor for *Bacteroides melaninogenicus*. *J Bacteriol*, 1971, **108**(1): 175-178
- [26] Chen T, Xu H, Yao X, *et al.* Role of sodium pyruvate in maintaining the survival and cytotoxicity of *Staphylococcus aureus* under high glucose conditions. *Front Microbiol*, 2023, **14**: 1209358
- [27] Lee D H, Koh E H, Choi S R, *et al.* Effect of sodium citrate on growth of bacteria in blood culture. *Ann Clin Microbiol*, 2013, **16**(4): 168
- [28] Jiang X, Doyle M P. Growth supplements for *helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**(5): 1984-1987
- [29] Xv S, Zeng Y, Cheng C. The effect of lanthanum nitrate on amino acids in *Brucella*. *Chin Rare Earths*, 1991, **12**(5): 66
- [30] Chen S, Xu J. The effects of lanthanum and neodymium on the growth, carotenoid production, and nitrogen-fixing activity of *Rhizobium*. *Acta Microbiologica Sinica*, 1995, **35**(5): 386-389
- [31] Zhang Y, Huang W. Effect of bubble size on the oxygen transfer coefficient in reactor. *Appl. Chem. Ind.*, 2005, **34**(12): 734-736
张勇, 黄伟. 气泡大小对反应器内氧传递系数的影响. *应用化工*, 2005, **34**(12): 734-736
- [32] Yang J, Fu Y G, Zhu Y W, *et al.* Ginseng total saponins affect the progression of hepatocellular carcinoma by regulating M2 polarization of macrophages. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, **47**(3), 920-924
杨静, 付裕刚, 朱逸文, 等. 人参总皂苷通过调节巨噬细胞 M2 型极化对肝细胞癌进展的影响. *中成药*, 2025, **47**(3), 920-924
- [33] Pitt W G, Ross S A. Ultrasound increases the rate of bacterial cell growth. *Biotechnol Prog*, 2003, **19**(3): 1038-1044
- [34] Schuttevaer R, Alisma J, Brink A, *et al.* Appropriate empirical antibiotic therapy and mortality: conflicting data explained by residual confounding. *PLoS One*, 2019, **14**(11): e0225478
- [35] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 2009, **136**(5): 1237-1248
- [36] Fiori B, D'Inzeo T, Di Florio V, *et al.* Performance of two resin-containing blood culture media in detection of bloodstream infections and in direct matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) broth assays for isolate identification: clinical comparison of the BacT/Alert Plus and Bactec Plus systems. *J Clin Microbiol*, 2014, **52**(10): 3558-3567
- [37] DeGirolami P C, Eichelberger K, Siegel J. Detection of bacteremia with the BACTEC 16B resin blood culture medium. *Am J Clin Pathol*, 1984, **81**(5): 643-646
- [38] Harm S, Gruber A, Gabor F, *et al.* Adsorption of selected antibiotics to resins in extracorporeal blood purification. *Blood Purif*, 2016, **41**(1/2/3): 55-63
- [39] Yakubtsevich R E, Belyavsky N V. Effect of extracorporeal hemosorption on elimination of antibacterial drugs in sepsis. *Journal GrSMU*, 2021, **19**(1): 10-15
- [40] Van Benten K, Howard M, Parvu V, *et al.* Improved time-to-detection with the new formulation of BD BACTEC Plus Aerobic/F Culture Vials: a real-world evidence study. *Microbiol Spectr*, 2025, **13**(10): e01969-e01925
- [41] dos Santos-Neto A G, Pinheiro M S, dos Santos M C, *et al.* Development of a manometric monitoring method for early detection of air microbiological contamination in the bloodstream. *Atmosphere*, 2021, **12**(6): 702
- [42] Nolte F S, Williams J M, Jerris R C, *et al.* Multicenter clinical evaluation of a continuous monitoring blood culture system using fluorescent-sensor technology (BACTEC 9240). *J Clin Microbiol*, 1993, **31**(3): 552-557
- [43] Rohner P, Pepey B, Auckenthaler R. Advantage of combining resin with lytic BACTEC blood culture media. *J Clin Microbiol*, 1997, **35**(10): 2634-2638
- [44] Abedin M, Jarin L, Rahman M, *et al.* Culture positivism exploitation through automated fluorescent-sensor technology from patients with blood stream infections. *J Adv Biotechnol Exp Ther*, 2020, **3**(3): 165
- [45] Meessen N E I, van Pampus E C M, Jacobs J A. False-positive blood cultures in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Microbiol Infect*, 1999, **5**(12): 769-770
- [46] Zhang, L. A sensing membrane, its preparation method, and applications. CN107652689A [P]. 2018-02-02.
张力. 一种传感膜、制备方法及其应用. CN107652689A [P]. 2018-02-02.
- [47] Ombelet S, Barbé B, Affolabi D, *et al.* Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. *Front Med*, 2019, **6**: 131
- [48] Ombelet S, Natale A, Ronat J B, *et al.* Considerations in evaluating equipment-free blood culture bottles: a short protocol for use in low-resource settings. *PLoS One*, 2022, **17**(4): e0267491
- [49] Bourbeau P, Riley J, Heiter B J, *et al.* Use of the BacT/alert blood culture system for culture of sterile body fluids other than blood. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**(11): 3273-3277
- [50] Lafaurie M, d'Anglejan E, Donay J L, *et al.* Utility of anaerobic bottles for the diagnosis of bloodstream infections. *BMC Infect Dis*, 2020, **20**(1): 142
- [51] Riley J A, Heiter B J, Bourbeau P P. Comparative recovery of microorganisms from BacT/ALERT plastic and glass FA and FN blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**(7): 3244-3246
- [52] Stefanini R, Borghesi G, Ronzano A, *et al.* Plastic or glass: a new environmental assessment with a marine litter indicator for the comparison of pasteurized milk bottles. *Int J Life Cycle Assess*, 2021, **26**(4): 767-784
- [53] Muringayil Joseph T, Azat S, Ahmadi Z, *et al.* Polyethylene terephthalate (PET) recycling: a review. *Case Stud Chem Environ Eng*, 2024, **9**: 100673
- [54] Huber Ch; Nguyen T-A; Krause Ch, *et al.* Oxygen ingress measurement into PET bottles using optical-chemical sensor technology. *BREW SCI*, 2006, **60**(11): 5-15
- [55] Maddah H A. Polypropylene as a promising plastic: a review. *Am J Polym Sci*, 2016, **6**(1): 1-11
- [56] Hossain M T, Shahid M A, Mahmud N, *et al.* Research and application of polypropylene: a review. *Discov Nano*, 2024, **19**(1): 2

- [57] Onghena M, Van Hoeck E, Negreira N, *et al.* Evaluation of the migration of chemicals from baby bottles under standardised and duration testing conditions. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2016, **33**(5): 893-904
- [58] Vandenberg L N, Colborn T, Hayes T B, *et al.* Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*, 2012, **33**(3): 378-455
- [59] Singh S, Li S S. Bisphenol A and phthalates exhibit similar toxicogenomics and health effects. *Gene*, 2012, **494**(1): 85-91
- [60] Vasudeo R A, Ajitha A R, Patil S S, *et al.* Multilayer bottles. In *Multicomponent Polymeric Materials*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016: 325-348
- [61] Ransom E M, Alipour Z, Wallace M A, *et al.* Evaluation of optimal blood culture incubation time to maximize clinically relevant results from a contemporary blood culture instrument and media system. *J Clin Microbiol*, 2021, **59**(3): e02459-e02420
- [62] Lin H H, Liu Y F, Ni T, *et al.* Evaluation of the blood volume effect on the diagnosis of bacteremia in automated blood culture systems. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013, **46**(1): 48-52
- [63] Henning C, Aygül N, Dinnézt P, *et al.* Detailed analysis of the characteristics of sample volume in blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 2019, **57**(8): e00268-e00219
- [64] Tenney J H, Reller L B, Mirrett S, *et al.* Controlled evaluation of the effect of atmosphere of incubation on detection of bacteremia and fungemia in supplemented peptone broth. *J Clin Microbiol*, 1982, **16**(3): 437-442
- [65] Weinstein M P. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*, 1996, **23**(1): 40-46
- [66] Thomas E, Webb-Young G, Barth C, *et al.* A reliable method to detect bacterial contamination of blood components using an automated blood culture system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, **24**(2): 159-161
- [67] Persson M, Svenarud P, Flock J I, *et al.* Carbon dioxide inhibits the growth rate of *Staphylococcus aureus* at body temperature. *Surg Endosc Other Interv Tech*, 2005, **19**(1): 91-94
- [68] Arpi M, Bentzon M W, Jensen J, *et al.* Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1989, **8**(9): 838-842
- [69] Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, *et al.* The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 2010, **23**(1): 235-251
- [70] Lu S, Zhang W, Li X, *et al.* Skin bacterial richness and diversity in intensive care unit patients with severe pneumonia. *Int J Infect Dis*, 2022, **121**: 75-84
- [71] Mitchell K F, Yarbrough M L, Burnham C D. More than just contaminants: frequency and characterization of polymicrobial blood cultures from a central clinical microbiology laboratory serving a large healthcare system. *J Appl Lab Med*, 2021, **6**(6): 1433-1440
- [72] Sepulveda J, Westblade L F, Whittier S, *et al.* Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol*, 2020, **58**(8): e00875-e00820
- [73] Fabre V, Hsu Y J, Carroll K C, *et al.* Multicenter evaluation of blood culture contamination and blood cultures practices in US acute care hospitals: time for standardization. *J Clin Microbiol*, 2025, **63**(8): e00530-e00525
- [74] Guo Z, Guo B, Wang S, *et al.* Impact of satellite blood culture on early diagnosis of sepsis. *J Intensive Med*, 2022, **2**(1): 56-60
- [75] Bruins M J, Egbers M J, Israel T M, *et al.* Reduced length of hospital stay through a point of care placed automated blood culture instrument. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, **36**(4): 619-623
- [76] Wang L, Yang F, Zhou C, *et al.* Multifactorial impacts of blood culture process optimization on clinical outcomes and healthcare economics in bloodstream infection management. *Front Cell Infect Microbiol*, 2026, **16**: 1699905
- [77] Chen I H, Nicolau D P, Kuti J L. Effect of clinically meaningful antibiotic concentrations on recovery of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from anaerobic blood culture bottles with and without antibiotic binding resins. *J Clin Microbiol*, 2019, **57**(12): e01344-e01319
- [78] Hartmann H, Stender H, Schäfer A, *et al.* Rapid identification of *Staphylococcus aureus* in blood cultures by a combination of fluorescence *in situ* hybridization using peptide nucleic acid probes and flow cytometry. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**(9): 4855-4857
- [79] Deck M K, Anderson E S, Buckner R J, *et al.* Multicenter evaluation of the *Staphylococcus* QuickFISH method for simultaneous identification of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci directly from blood culture bottles in less than 30 minutes. *J Clin Microbiol*, 2012, **50**(6): 1994-1998
- [80] Huang X X, Urosevic N, Inglis T J J. Accelerated bacterial detection in blood culture by enhanced acoustic flow cytometry (AFC) following peptide nucleic acid fluorescence *in situ* hybridization (PNA-FISH). *PLoS One*, 2019, **14**(2): e0201332
- [81] Andrei A I, Tălăpan D, Rafila A, *et al.* Influence of multiplex PCR in the management of antibiotic treatment in patients with bacteremia. *Antibiotics*, 2023, **12**(6): 1038
- [82] Zheng H, Chen X, Li W, *et al.* Establishment of a fast diagnostic method for sepsis pathogens based on M1 bead enrichment. *Curr Microbiol*, 2023, **80**(5): 166
- [83] Zboromyrska Y, Vergara A, Cosgaya C, *et al.* Rapid detection of β -lactamases directly from positive blood cultures using a loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based assay. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, **46**(3): 355-356
- [84] Hinić V, Ziegler J, Straub C, *et al.* Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) detection directly from urine samples with the rapid isothermal amplification-based eazypex® SuperBug CRE assay: Proof of concept. *J Microbiol Methods*, 2015, **119**: 203-205
- [85] Ng S, Tan C Y, Yah J Y, *et al.* Evaluation of the QIAstat-Dx BCID GN and GPF kits for direct identification and antimicrobial resistance prediction from blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 2024, **62**(12): e01169-e01124
- [86] Pérez-Lazo G, Del Valle-Mendoza J, Sandoval-Ahumada R, *et al.* Impact of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to the antimicrobial stewardship program of patients with febrile neutropenia in a Peruvian referral hospital. *Antibiotics*, 2023, **12**(4): 648

- [87] Zhang H, Lin K, Xu X, *et al.* Diagnostic performance and antibiotic impact of droplet digital PCR in suspected sepsis: the PROGRESS trial. *Nat Commun*, 2026, **17**: 9921
- [88] Zboromyrska Y, Cillóniz C, Cobos-Trigueros N, *et al.* Evaluation of the magicplex™ sepsis real-time test for the rapid diagnosis of bloodstream infections in adults. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, **9**: 56
- [89] Leitner E, Kessler H H, Spindelboeck W, *et al.* Comparison of two molecular assays with conventional blood culture for diagnosis of sepsis. *J Microbiol Meth*, 2013, **92**(3): 253-255
- [90] Pilecky M, Schildberger A, Orth-Höller D, *et al.* Pathogen enrichment from human whole blood for the diagnosis of bloodstream infection: Prospects and limitations. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, **94**(1): 7-14
- [91] Martiny D, Debaugnies F, Gateff D, *et al.* Impact of rapid microbial identification directly from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry on patient management. *Clin Microbiol Infect*, 2013, **19**(12): E568-E581
- [92] Patel R. Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry in clinical microbiology. *Clin Infect Dis*, 2013, **57**(4): 564-572
- [93] Tejan N, Fatima N, Yaduvanshi N, *et al.* Evaluation of direct microbial identification by MALDI-TOF MS and antimicrobial susceptibility testing for early diagnosis of blood stream infections. *BMC Microbiol*, 2025, **25**(1): 724
- [94] Calderaro A, Martinelli M, Motta F, *et al.* Comparison of peptide nucleic acid fluorescence *in situ* hybridization assays with culture-based matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of bacteria and yeasts from blood cultures and cerebrospinal fluid cultures. *Clin Microbiol Infect*, 2014, **20**(8): O468-O475
- [95] Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido J L, *et al.* Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clin Microbiol Infect*, 2011, **17**(7): 1007-1012
- [96] Szabados F, Michels M, Kaase M, *et al.* The sensitivity of direct identification from positive BacT/ALERT™ (bioMérieux) blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry is low. *Clin Microbiol Infect*, 2011, **17**(2): 192-195
- [97] Ceballos-Garzón A, Cabrera E, Cortes-Fraile G C, *et al.* In-house protocol and performance of MALDI-TOF MS in the early diagnosis of bloodstream infections in a fourth-level hospital in Colombia: Jumping to full use of this technology. *Int J Infect Dis*, 2020, **101**: 85-89
- [98] Ashmawy M M, Khairat S M, Reda N M, *et al.* Rapid and cost-effective identification of microorganisms from positive blood cultures using MALDI-TOF MS. *BMC Infect Dis*, 2025, **25**(1): 736
- [99] Romero-Gómez M P, Mingorance J. The effect of the blood culture bottle type in the rate of direct identification from positive cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *J Infect*, 2011, **62**(3): 251-253
- [100] Hou T Y, Chiang-Ni C, Teng S H. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *J Food Drug Anal*, 2019, **27**(2): 404-414
- [101] Elbehiry A, Marzouk E, Edrees H M, *et al.* Next-generation sequencing for bloodstream infections: shaping the future of rapid diagnostics and precision medicine. *Diagnostics*, 2025, **15**(23): 2944
- [102] Lim J, Koprowski K, Wester M, *et al.* Review on biphasic blood drying method for rapid pathogen detection in bloodstream infections. *SLAS Technol*, 2025, **32**: 100276
- [103] Iyer V, Castro D, Malla B, *et al.* Culture-independent identification of bloodstream infections from whole blood: prospective evaluation in specimens of known infection status. *J Clin Microbiol*, 2024, **62**(3): e01498-e01423
- [104] Han D, Yu F, Zhang D, *et al.* Molecular rapid diagnostic testing for bloodstream infections: Nanopore targeted sequencing with pathogen-specific primers. *J Infect*, 2024, **88**(6): 106166
- [105] Wolf J, Goggin K P, Inaba Y, *et al.* Predicting bloodstream infection by plasma cell-free metagenomic sequencing: a prospective cohort study. *Lancet Microbe*, 2026, **7**(4): 101312
- [106] Yagupsky P, Nolte F S. Quantitative aspects of septicemia. *Clin Microbiol Rev*, 1990, **3**(3): 269-279
- [107] Trung N T, Hien T T T, Huyen T T T, *et al.* Enrichment of bacterial DNA for the diagnosis of blood stream infections. *BMC Infect Dis*, 2016, **16**(1): 235
- [108] Jing C, Chen H, Liang Y, *et al.* Clinical evaluation of an improved metagenomic next-generation sequencing test for the diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem*, 2021, **67**(8): 1133-1143
- [109] Gu W, Deng X, Lee M, *et al.* Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids. *Nat Med*, 2021, **27**(1): 115-124
- [110] Parize P, Muth E, Richaud C, *et al.* Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study. *Clin Microbiol Infect*, 2017, **23**(8): 574.e1-574.e6
- [111] Benamu E, Gajurel K, Anderson J N, *et al.* Plasma microbial cell-free DNA next-generation sequencing in the diagnosis and management of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*, 2022, **74**(9): 1659-1668
- [112] Esse J, Träger J, Steininger P, *et al.* Metagenomic analysis of microbial cell-free DNA from plasma of patients with suspected infections: performance and therapeutic impact in clinical routine. *Clin Microbiol Infect*, 2025, **31**(6): 1018-1025
- [113] Neely L A, Audeh M, Phung N A, *et al.* T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med*, 2013, **5**(182): 182ra54
- [114] Lucignano B, Cento V, Agosta M, *et al.* Effective rapid diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections by T2 magnetic resonance technology in the pediatric population. *J Clin Microbiol*, 2022, **60**(10): e00292-e00222
- [115] Oussalah A, Callet J, Manteaux A E, *et al.* Usefulness of procalcitonin at admission as a risk-stratifying biomarker for 50-day in-hospital mortality among patients with community-acquired bloodstream infection: an observational cohort study. *Biomark Res*, 2023, **11**(1): 4

- [116] Cao Y, Yan W H, Lu L N, *et al.* Catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure: a 6-year review from an intestinal rehabilitation center in China. *World J Pediatr*, 2022, **18**(4): 271-277
- [117] Jung P, Mischo C E, Gunaratnam G, *et al.* Candida albicans adhesion to central venous catheters: Impact of blood plasma-driven germ tube formation and pathogen-derived adhesins. *Virulence*, 2020, **11**(1): 1453-1465
- [118] Bao J, Ma Y, Ding M, *et al.* Preliminary exploration on the serum biomarkers of bloodstream infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae based on mass spectrometry. *J Clin Lab Anal*, 2021, **35**(9): e23915
- [119] Lee I M, Huang T Y, Yang F L, *et al.* A hexasaccharide from capsular polysaccharide of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae KN2 is a ligand of Toll-like receptor 4. *Carbohydr Polym*, 2022, **278**: 118944
- [120] Russell C, Ward A C, Vezza V, *et al.* Development of a needle shaped microelectrode for electrochemical detection of the sepsis biomarker interleukin-6 (IL-6) in real time. *Biosens Bioelectron*, 2019, **126**: 806-814
- [121] Battaglia F, Baldoneschi V, Meucci V, *et al.* Detection of canine and equine procalcitonin for sepsis diagnosis in veterinary clinic by the development of novel MIP-based SPR biosensors. *Talanta*, 2021, **230**: 122347
- [122] Liu J, Lin L, Yao P, *et al.* Immunoprofiling of severity and stage of bacterial infectious diseases by ultrabright fluorescent nanosphere-based dyad test strips. *Anal Chem*, 2022, **94**(24): 8818-8826
- [123] Chen R, Du X, Cui Y, *et al.* Vertical flow assay for inflammatory biomarkers based on nanofluidic channel array and SERS nanotags. *Small*, 2020, **16**(32): 2002801
- [124] Yoon T, Moon H S, Song J W, *et al.* Automatically controlled microfluidic system for continuous separation of rare bacteria from blood. *Cytom Part A*, 2019, **95**(11): 1135-1144
- [125] Bhattacharjee N, Urrios A, Kang S, *et al.* The upcoming 3D-printing revolution in microfluidics. *Lab Chip*, 2016, **16**(10): 1720-1742
- [126] Yang Y, Griffin K, Li X, *et al.* Combined CD25, CD64, and CD69 biomarker in 3D-printed multizone millifluidic device for sepsis detection in clinical samples. *Anal Chem*, 2023, **95**(34): 12819-12825
- [127] Sroka-Oleksiak A, Pardył A, Rymarczyk D, *et al.* AI-driven rapid identification of bacterial and fungal pathogens in blood smears of septic patients. *Comput Biol Med*, 2025, **199**: 111328
- [128] Amrollahi F, Marshall N, Haredasht F N, *et al.* A multi-phase analysis of blood culture stewardship: machine learning prediction, expert recommendation assessment, and LLM automation. *AMIA Annu Symp Proc*, 2025, 2024: 147-156
- [129] Yu J, Lin H H, Tseng K H, *et al.* Prediction of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae from flagged blood cultures by combining rapid Sepsityper MALDI-TOF mass spectrometry with machine learning. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, **62**(6): 106994
- [130] Bopche R, Gustad L T, Afset J E, *et al.* Predicting in-hospital death from derived EHR trajectory features. *Stud Health Technol Inform*, 2024, **310**: 269-273
- [131] Murri R, De Angelis G, Antenucci L, *et al.* A machine learning predictive model of bloodstream infection in hospitalized patients. *Diagnostics*, 2024, **14**(4): 445
- [132] Zhang J, Xin P L, Wang X Y, *et al.* Deep learning-based spectral extraction for improving the performance of surface-enhanced Raman spectroscopy analysis on multiplexed identification and quantitation. *J Phys Chem A*, 2022, **126**(14): 2278-2285
- [133] Conwill A, Sater M, Worley N, *et al.* 966. large-scale evaluation of AST prediction using resistance marker presence/absence vs. machine learning on WGS data. *Open Forum Infect Dis*, 2023, **10** (Supplement_2): ofad500.2461
- [134] Kempf V A, Trebesius K, Autenrieth I B. Fluorescent *in situ* hybridization allows rapid identification of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**(2): 830-838
- [135] Louie, Marie, Lisa, *et al.* The role of DNA amplification technology in the diagnosis of infectious diseases. *CAN MED ASSOC J*, 2000, **163**(3): 301-309
- [136] Sellarès-Crous A, Martínez-Trejo A, Arnalda-Muñoz N, *et al.* Assessment of a rapid diagnostic test based on loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to identify the most frequent pathogens causing hospital-acquired pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, **15**: 1609666
- [137] 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**(7): e00135-e00120
- [138] Sitnik R, Marra A R, Petroni R C, *et al.* SeptiFast for diagnosis of sepsis in severely ill patients from a Brazilian hospital. *Einstein*, 2014, **12**(2): 191-196
- [139] Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, **36**(2): 380-407
- [140] Gu W, Miller S, Chiu C Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2019, **14**: 319-338
- [141] Zervou F N, Zacharioudakis I M, Kurpewski J, *et al.* T2 magnetic resonance for fungal diagnosis. *Methods Mol Biol*, 2017, **1508**: 305-319
- [142] Tanak A S, Jagannath B, Tamrakar Y, *et al.* Non-faradaic electrochemical impedimetric profiling of procalcitonin and C-reactive protein as a dual marker biosensor for early sepsis detection. *Anal Chim Acta*, 2019, **3**: 100029
- [143] Smith K P, Kang A D, Kirby J E. Automated interpretation of blood culture gram stains by use of a deep convolutional neural network. *J Clin Microbiol*, 2018, **56**(3): e01521-e01517

How to Accelerate The Speed of Blood Culture?*

HU Wei^{1,2,4)**,**}, ZHENG Yang^{1,2)**}, LI Sen^{1,2)**}, YANG Zhan^{1,2)}, GUAN Tao³⁾, FANG Ting-Ting^{1,2)},
ZUO Jia-Si^{1,2)}, ZHOU Yu-Ke^{1,2)}, LIU Min^{1,2)}, ZHANG Xu^{1,2)**}, ZHANG Yan^{1,2)**}

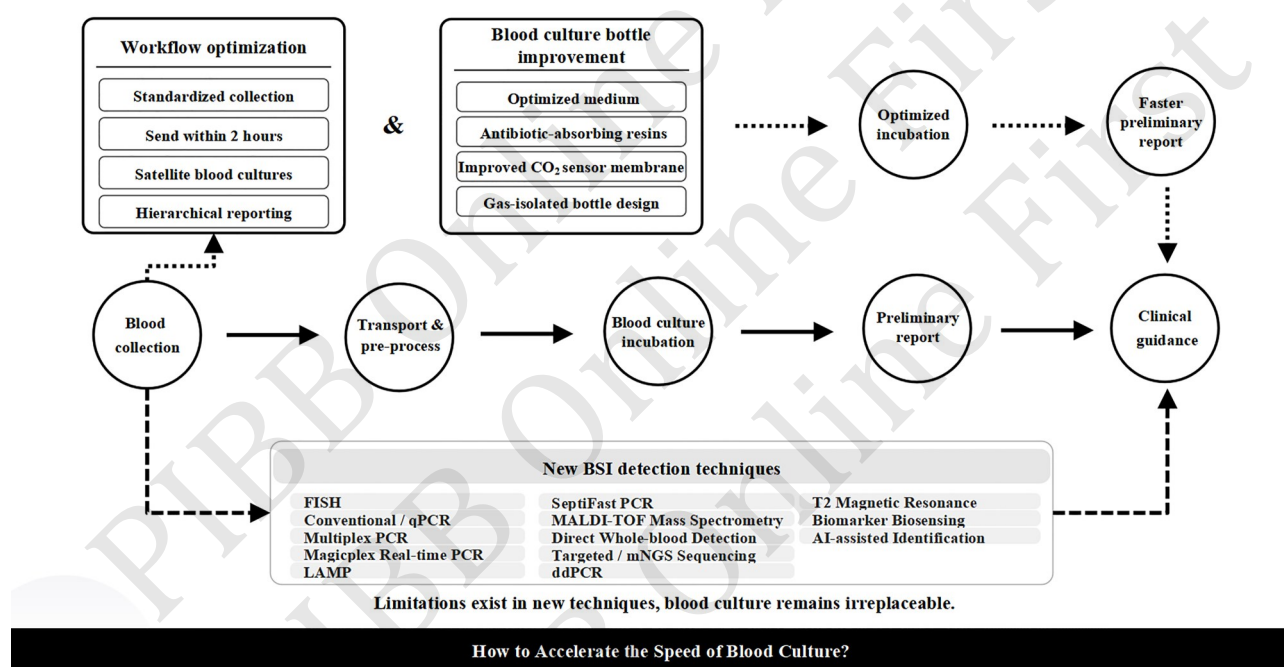
⁽¹⁾Hubei Key Laboratory of Yeast Function, Angel Yeast Co., Ltd., Yichang 443008, China;

⁽²⁾State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

⁽³⁾The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443000, China;

⁽⁴⁾College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Graphical abstract



Abstract Bloodstream infection (BSI) is a severe systemic infectious disease with rapid disease progression and high in-hospital mortality. The widespread and irrational use of antibiotics in recent decades has continuously driven the emergence of drug-resistant strains, resulting in a year-by-year increase in the detection rate of multidrug-resistant pathogens in BSI patients. In this context, early and accurate diagnosis is particularly critical for guiding rational antimicrobial therapy, preventing disease deterioration and optimizing patient long-term prognosis. As the recognized gold standard for clinical BSI diagnosis, conventional blood culture remains the most reliable testing method, yet it has prominent inherent technical limitations, including long incubation cycles and slow turnaround times. Generally, the positive detection time of routine blood culture exceeds 12 h after venous blood collection. Each hour of delayed antimicrobial intervention significantly increases the risk of adverse clinical outcomes and patient mortality. Moreover, the lag of laboratory test results easily leads to blind empirical antibiotic abuse, which further promotes the spread of drug-resistant bacteria and substantially increases the difficulty of nosocomial infection prevention and control in clinical institutions. The primary report of blood culture, covering Gram staining results and positive alert time, can effectively distinguish Gram-positive cocci,

Gram-negative bacilli and yeast-like fungi, enabling timely and targeted early empirical anti-infection treatment before the acquisition of definitive species identification and antimicrobial susceptibility data. This review systematically summarizes effective strategies to accelerate blood culture detection efficiency from two core dimensions: clinical process optimization and blood culture bottle product improvement. At the clinical process level, standardized blood collection procedures, strict specimen delivery within 2 h, satellite blood culture laboratory mode and hierarchical reporting system can significantly shorten specimen transportation and pre-processing time, thereby effectively advancing the release of primary detection reports. These optimized clinical strategies require almost no additional equipment investment and are highly feasible and promotable for grassroots and community hospitals with limited laboratory resources. In terms of product modification, the optimization of medium formula, the addition of high-efficiency antibiotic adsorption resins, and the improvement of CO₂ sensing membranes and gas-isolated bottle structures can effectively promote the resuscitation and proliferation of dormant or inhibited pathogenic microorganisms. Such consumable improvements can shorten the turnaround time of primary reports by 1 – 4 h and are fully compatible with mainstream automatic blood culture detection platforms widely used in current clinical practice. This review also comprehensively sorts out a variety of emerging BSI detection technologies, including FISH (fluorescence *in situ* hybridization), PCR (polymerase chain reaction), MALDI-TOF-MS(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry), direct whole-blood pathogen detection, next-generation sequencing, T2MR(T2 magnetic resonance), biomarker detection and machine learning-assisted identification. The study deeply analyzes the unique technical advantages and practical clinical limitations of each detection technology, and clarifies that the large-scale clinical promotion and popularization of these novel detection methods are restricted by high operating costs, incomplete pathogen coverage, nucleic acid contamination risk, blood matrix interference and the lack of stable routine phenotypic drug susceptibility testing capacity. Although emerging detection techniques possess prominent rapid-detection advantages, traditional blood culture is still clinically irreplaceable because it isolates viable pathogens, which can then be subjected to Gram staining and phenotypic antimicrobial susceptibility testing to provide accurate results for precise antibiotic selection. Overall, blood cultures remain irreplaceable. So speeding up blood cultures is still an important way to address the pain points in BSI detection.

Key words blood stream infection, blood culture, optimization

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0342

CSTR: 32369.14.pibb.20260342

* This work was supported by a grant from Natural Science Foundation of Hubei Province (2024AFD128).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

HU Wei. Tel: 86-15072527447, E-mail: weihu20160322@ctgu.edu.cn

ZHANG Xu. Tel: 86-18872515732, E-mail: zhangxu@angelyeast.com

ZHANG Yan. Tel: 86-13972043410, E-mail: zhangyan@angelyeast.com

Received: June 25, 2026 Accepted: October 10, 2026