

全球首个医学循证推理智能体上线—— “数字质控员”破解罕见病诊断难题

● 本报见习记者 江庆龄

上海交通大学人工智能学院教授张娅、副教授谢伟迪与该校医学院附属新华医院教授孙锐、余永国等人针对罕见病“确诊难、漏诊率高”的全球性难题,开发了全球首个智能体式罕见病循证推理诊断系统 DeepRare。近日,相关研究成果发表于《自然》。

同期,《自然》邀请西澳大利亚大学副教授蒂莫·拉斯曼撰写评论文章指出,DeepRare 最重要的两点意义是打破人工智能(AI)临床诊断的“黑盒”,以完整可信的推理过程赢得了医学界的信任;构建了“实时知识检索+自我反思迭代”的AI通用技术,为需要复杂逻辑推理的领域提供了共通的“解题思路”。

拒绝“直觉”

据了解,全球已有超过3.5亿人受到罕见病影响,病种超过7000种,约80%为遗传性疾病。大多数患者在确诊前需经历5年以上的延迟、7次以上就诊、3次以上误诊,平均误诊率高达40%至50%,给患者和家庭带来沉重负担。

关键原因在于罕见病症状异质性强、诊断路径长、知识分布稀疏,是典型的“小样本、大空间”问题,医生如同在浩如烟海的资料中“捞针”。面对碎片化信息与复杂交互线索,传统AI模型难以胜任,临床专家的经验更难被规模化复制。

张娅介绍,DeepRare 系统创新性地采用了“中枢-分身”架构,在三个维度实现了对传统医学AI的代际超越。

全域链接,知识即服务。DeepRare 打

破了数据孤岛,实时链接并整合了海量医学文献知识库与真实临床病例数据。它超越了单纯的信息检索,实现了对医学知识的深度理解与内化,为每一次诊断都调动了全球顶尖的医学知识储备。

深度思考,拒绝“直觉”。不同于传统AI的“快思考”,DeepRare 具备了类似人类医生的“慢思考”能力。它能主动提问以补充缺失信息,通过“假设-验证-自我反思”的迭代循环,对诊断线索进行反复推敲,从而修补潜在的逻辑漏洞。

白盒推理,全程可溯。针对AI医疗最大的“信任危机”,DeepRare 实现了全流程的循证推理。系统生成的每一个诊断结论都可溯源——附带一条清晰、完整的证据链条,让医生不仅知道“是什么”,更清楚“为什么”。

张娅指出,基于这些特性,DeepRare 展现了弹性的临床诊断能力,尤其在纯表型诊断方面。

“在仅提供患者临床表型信息而不包含基因数据的情况下,DeepRare 展现出卓越的‘表型解码’能力。”张娅表示,DeepRare 的表型诊断首位准确率达57.18%,比此前该领域的国际最佳模型提升了23.79个百分点,打破了过去“不测基因就难确诊”的困境。在回顾性人机对比实验中,DeepRare 在诊断召回率上超越了具有10年临床经验的罕见病专科医生,成为首个在该指标上优于医生的罕见病诊断方法。

进一步引入基因测序数据后,DeepRare 在复杂病例中的综合首位诊

断准确率突破70.6%,显著优于目前国际通用的 Exomiser 工具(53.2%)。另外,DeepRare 推理报告中的证据归因准确率达到95.4%。

改写患儿命运

在张娅看来,“好的技术,不能只停留在纸面上”。

时间回到2021年。上海交通大学医学院附属新华医院接诊了一名来自广西的患儿。发育迟缓、面部特征异常、生殖器发育异常、肺发育不良……这位20个月大的患儿,自出生起便问题不断。家人带着他四处求医,却始终查不出病因。

直到2025年6月,DeepRare 开启系统测试,新华医院的医生团队抱着试试看的心态,重新翻出这个悬而未决的问题病例。DeepRare 系统启动推理引擎,分析症状、基因和病例,提示这个孩子可能得了普拉德-威利综合征(PWS)。

PWS 是一种罕见复杂遗传病,发病率约为三万分之一至万分之一,婴儿期表现为喂养困难、发育迟缓,长大后可能出现暴食、肥胖、智力障碍等。由于其致病机制超出常规检测范围,且患儿年幼、症状不典型,极易被漏诊。

随着目标锁定,团队安排了针对该病的甲基化检测,终于确诊。正是凭借 DeepRare 的精准提示,患儿得以在疾病早期接受干预治疗,赢得了扭转命运的机会。

“在新华医院,DeepRare 已完成院内部署并进入紧张的内测阶段,即将正式用于全院罕见病诊疗的质控流程。”

孙锐表示,DeepRare 像一个严谨的“数字质控员”,能够帮助医生在复杂的诊疗中查漏补缺,守住诊断的“安全底线”,确保每一位患者都能得到最周全的评估。

启动“万人临床验证计划”

目前,DeepRare 已成功打通“在线平台、院内质控、产业赋能”三位一体的转化路径。

2025年7月26日,DeepRare 罕见病在线诊断平台正式上线。项目团队透露,平台上线短短半年,DeepRare 已吸引了超过1000名专业用户注册使用,覆盖全球600多家医疗及科研机构。

在产业落地端,科研转化团队正与国内多家头部基因检测机构展开深度合作。“通过标准的应用程序编程接口接入 DeepRare 系统,第三方机构可自动化生成高精度的临床解读报告,成功跨越了从基因数据到临床解读的‘认知壁垒’,让精准医疗的成果普惠更多罕见病家庭。”张娅说。

张娅透露,联合团队正在全面深化与全球顶尖医疗及科研机构的战略合作,并正式启动“万人临床验证计划”。团队计划在未来半年内,依托广泛的国际多中心合作网络,完成数万例疑难罕见病的真实世界临床验证。“我们不仅是在验证算法,更是在与全球同仁一道,编织一张跨越国界的智能诊断网,用AI为更多罕见病患者缩短确诊过程。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-10097-9>

科学家揭示肠道菌失衡通过代谢物诱发房颤机制

本报讯 近日,西安交通大学第一附属医院教授袁祖贻、吴岳、李铤团队首次揭示了肠道共生菌通过代谢产物异戊酸调控心房细胞焦亡,进而影响房颤进展的全新机制,为房颤干预提供了潜在的微生物靶点和代谢干预策略。相关成果发表于《细胞-代谢》。

心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一,显著增加脑栓塞和心力衰

竭风险,严重威胁健康。近年来,肠道菌群及其代谢产物被证实与心血管疾病密切相关,但在房颤发生发展中的具体作用机制尚不明确。

研究团队从临床队列的多组学数据入手,系统分析了房颤患者的肠道菌群和血清代谢物特征。结果发现,房颤患者肠道中活泼瘤胃球菌显著减少,血清中代谢产物异戊酸水平也明显降低。通过无菌小鼠模

型和菌群移植实验证实,补充活泼瘤胃球菌或基因工程菌,可显著提高血清异戊酸水平,降低房颤易感性。机制研究揭示,异戊酸通过结合心房肌细胞表面的GPR109A受体,抑制cAMP/PKA/CREB信号轴,进而减少STAT3磷酸化及其向细胞核的转位,最终下调焦亡关键执行蛋白的表达,阻断心房肌细胞焦亡。

该研究首次系统阐明了肠道菌群

来源的异戊酸通过GPR109A-STAT3-GSDME信号轴抑制心房肌细胞焦亡、延缓房颤进展的分子机制,为房颤防治提供了新的生物标志物和干预靶点,也为基于肠道微生物的精准治疗策略开拓了新方向。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.12.017>

(李媛)