

# 质谱流式细胞术在生物分析中的应用

刘睿, 位艳雪, 黄自立, 吕弋\*

(1.四川大学化学学院, 四川 成都 610064; 2.四川大学分析测试中心, 四川 成都 610064)

**摘要:** 质谱流式细胞术, 也称为飞行时间流式细胞术, 是一种新兴的强大蛋白质组学分析技术。质谱流式细胞术使用稳定的金属标签作为细胞染色剂, 并通过电感耦合等离子体-飞行时间质谱仪对标记的细胞蛋白进行高通量和高分辨分析, 消除了流式细胞术中的串色干扰, 可直接对血液样本进行分析。本文重点介绍了质谱流式细胞术的工作原理和生物应用。

**关键词:** 质谱流式细胞术; 金属标签; 编码技术; 纳米颗粒标签

## Application of Mass Cytometry in Biological Analysis

LIU Rui, WEI Yanxue, HUANG Zili, LV Yi

(College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610065)

**Abstract:** Mass cytometry, also called cytometry by time-of-flight (CyTOF), is an emerging powerful proteomic analysis technique. Mass cytometry uses stable metal tags as cell stains and performs high-throughput and high-resolution analysis of labeled cell proteins via an inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometer, eliminating cross-color interference in flow cytometry and enabling direct analysis of blood samples. This paper focuses on the principle and biological applications of mass cytometry.

**Keywords:** Mass cytometry; Metal label; Coding technology; Nanoparticle label

质谱流式细胞术将流式细胞术与电感耦合等离子体飞行时间质谱 (ICP-TOF-MS) 相结合, 将单细胞分析扩展到蛋白质组学领域, 这种新兴的生物分析技术允许以单细胞分辨率识别和定量细胞系统的不同特征<sup>[1]</sup>。与传统的荧光流式细胞术相比, 质谱流式细胞术的发展克服了流式细胞术中的光谱重叠和自发荧光的限制, 可以对多达 135 个不同参数进行多参数分析, 目前可以满足细胞分型中超过 50 种显著生物标志物的同时检测的需求<sup>[2]</sup>。通过这种方式, 人们可以同时研究许多不同细胞类型的复杂细胞过程, 揭示复杂的细胞机制。

## 1 质谱流式细胞术的基本原理

首先,制备由稳定金属同位素标记的抗体,然后与细胞表面相应标志物特异性结合。被标记的细胞通过雾化器形成单细胞液滴流,之后由等离子体炬管去溶剂化和电离,接着经过射频四极杆去除常见生物元素,富集重金属离子,最后引入电感耦合等离子体-飞行时间质谱仪,按不同质荷比在不同时间被检测器捕获,实现细胞标志物的类型(金属标签元素种类)和表达水平(金属标签信号强度)的高通量和高灵敏分析。

## 2 质谱流式细胞术的金属标签

原则上,质量范围从 75 到 209 Da 的所有外源细胞元素的稳定同位素都可以用作质谱流式细胞术的标签。目前,各种金属同位素,包括钇(Y)、银(Ag)、镉(Cd)、镧系元素、钽(Ta)等已被用于蛋白质分析的相关研究,碲(Te)、钌(Ru)、铑(Rh)、铱(Ir)、钯(Pd)、铂(Pt)等已被用于细胞识别的研究。为了将金属阳离子位点特异性地附着到抗体上以检测生物标志物,已经开发出基于金属螯合聚合物(MCP)<sup>[2]</sup>、量子点(Qdots)<sup>[3]</sup>、聚合物点(Pdots)<sup>[4]</sup>、金属纳米颗粒<sup>[5]</sup>、介孔二氧化硅纳米颗粒(MSNP)<sup>[6]</sup>、金属有机框架纳米颗粒(nMOF)<sup>[7]</sup>等一系列的金属标签。

## 3 质谱流式细胞术在编码技术中的应用

金属纳米材料具有表面易于功能化的优势,在生物分子的识别,复合功能材料的制备等方面展现出良好的应用前景。对于质谱流式策略而言,由于单个金属颗粒含有大量金属元素,使用纳米颗粒作为金属标签可以为质谱流式相关分析带来更高的信号强度。因此,我们设计了一种基于金属纳米颗粒的编码技术策略,利用 10 种金属(Au、Ag、Y、La、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Tm)纳米颗粒与磁性微球间可控结合,以多维组合的方式完成了对高通量编码通道的扩增。在我们的研究中,所构建的编码微球通过不同金属元素的种类和含量在 ICP-TOF-MS 中实现精准定位和有效区分(图 1)。值得注意的是,由于质谱流式策略对多元素编码微球具有高分辨、多元素定位、金属检测灵敏度高等优点,编码微球的定位与区分效果明显。此外,质谱流式策略还具有极高的检测信噪比,为我们拟进行的高通量测序提供了强有力的工具,极大地满足了相关临床样本高通量筛选的需求。

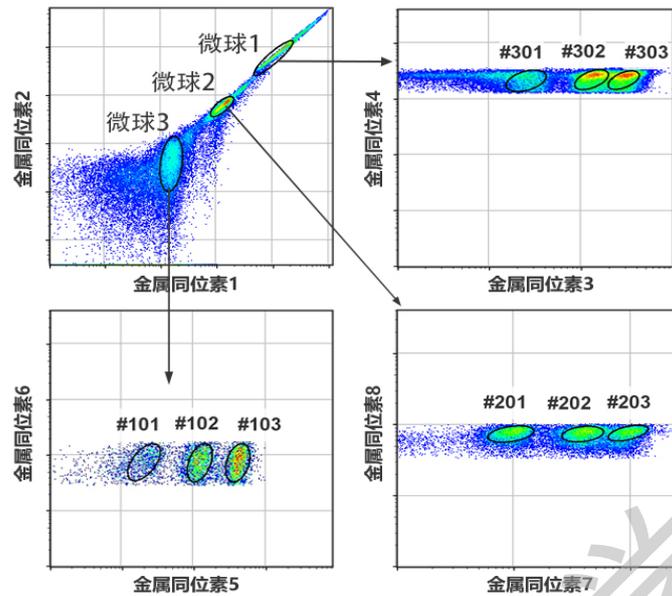


图1 基于金属稳定同位素的编码微球精准定位与有效区分

## 4 结论

质谱流式细胞术多元素分析的优势极大的满足了细胞亚群定位时对生物标志物增长的需求,增加了揭示各种生物机制的可能性,为单细胞分析和生物医学研究的发展做出了革命性的贡献。我们相信,随着质谱流式策略在通量、灵敏度等方面的不断提高,我们对生物学、细胞生物学等方面的理解会更加深刻。

### 参考文献:

- [1] Loryn P A, Rahul R, Wilson W C, *et al.* Reagents for Mass Cytometry[J]. Chem. Rev., 2023, 123, (3), 1166-1205.
- [2] Dang J Q, Li H X, Zhang L L, *et al.* New Structure Mass Tag based on Zr-NMOF for Multiparameter and Sensitive Single-Cell Interrogating in Mass Cytometry[J]. Adv. Mater., 2021, 33, 2008297.
- [3] Lee-Montiel F T, Imoukhuede P I. Engineering Quantum Dot Calibration Standards for Quantitative Fluorescent Profiling[J]. J. Mater. Chem. B, 2013, 1, 6434-6441.
- [4] Wu X, DeGottardi Q, Wu I C, *et al.* Lanthanide-Coordinated Semiconducting Polymer Dots Used for Flow Cytometry and Mass Cytometry[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56, 14908-14912.
- [5] Malile B, Brkic J, Bouzekri A, *et al.* DNA-Conjugated Gold Nanoparticles as High-Mass

Probes in Imaging Mass Cytometry[J]. ACS Appl. Bio Mater., 2019, 2, 4316-4323.

[6] Ngamcherdtrakul W, Sangvanich T, Goodyear S, *et al.* Lanthanide-Loaded Nanoparticles as Potential Fluorescent and Mass Probes for High-Content Protein Analysis[J]. Bioengineering, 2019, 6, 23-30.

[7] Chen Y, Wang G, Wang P, *et al.* Metal-Chelatable Porphyrinic Frameworks for Single-Cell Multiplexing with Mass Cytometry[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61, e202208640.

中国仪器仪表学会