

临床科研论文选集



前言

临床科研领域作为医学科学的关键组成部分，连接基础医学研究与临床实践。它聚焦于对人体疾病的诊断、治疗和预防等实际问题，通过科学的研究方法，探索疾病的发生机制、发展规律以及有效的干预措施，旨在提高医疗质量、改善患者的健康状况。临床科研的成果能够为临床医生提供更加精准、有效的诊疗方案。其研究范围广泛，涵盖了从基础的生物医学研究到临床实践中的各个环节，涉及多个学科的交叉融合。

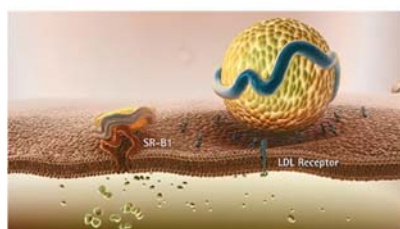
在临床科研领域中，以下几个细分领域备受关注。其一，临床药理毒理学，通过深入探究药物在人体中的作用机制、治疗效果、代谢过程以及可能引发的毒性反应保障患者用药安全、提升药物治疗效果。其二，临床组学研究，通过对基因组、蛋白质组、代谢组等组学数据的分析，揭示疾病的分子机制和生物标志物，为疾病的早期诊断、个性化治疗和预后评估提供新的依据。其三，生物标记物研究，致力于寻找能够反映疾病发生、发展和治疗效果的特异性生物分子，这些生物标记物可以作为疾病诊断、病情监测和疗效评估的重要指标，对精准医疗的发展具有重要意义。最后，成像质谱显微技术研究，能够直观地展示生物组织中各种分子的分布情况，为研究疾病的发生部位和发展过程提供了全新的视角，有助于深入了解疾病的病理机制。



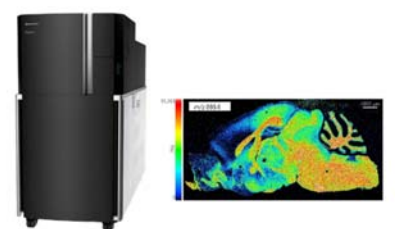
临床药理毒理研究



生物标记物研究



临床组学研究



成像质谱显微技术研究

岛津质谱分析仪器的使用者遍布全球，此临床科研论文选集汇聚了众多使用者在上述领域的研究成果。为了便于各位研究者参考，本文集选录了近五年内 48 篇公开发表的论文，按不同研究方向整理为《临床科研论文选集》（篇幅有限，未列出全文），文章链接附在文末。

特别声明: 本文集所收录的文献资料仅供公司内部人员科学研究使用, 不对外部公开, 不得用于其它任何目的。

岛津企业管理（中国）有限公司
分析中心

目 录

第 1 章 岛津临床研究概要	6
第 2 章 临床药理毒理学研究	10
2.1 美沙酮及其代谢物的定量分析：运用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定尸检案例中的 EDDP 和 EMDP	10
2.2 采用灵敏的气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 方法测定患有结直肠癌大鼠粪便中的高浓度亚硝酸胺	12
2.3 新型液相色谱串联质谱法用于移植受者血浆超滤液中游离他克莫司测定的开发与验证	14
2.4 非小细胞肺癌患者血浆中贝伐珠单抗定量结果的比较：基于液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS)、酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 和微流控免疫分析法等生物分析技术的对比	16
2.5 实用液相色谱-串联质谱法用于同时定量测定人血清中阿米替林、去甲替林及其羟基代谢物法等生物分析技术的对比	18
2.6 采用液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中伊曲康唑及其 CYP3A4 介导的代谢物 (包括 N-去烷基伊曲康唑) 及其临床应用	20
2.7 治疗中被忽视的组织间隙与疟疾复发的问题	22
2.8 具有无功能性布鲁顿酪氨酸激酶的 X 连锁免疫缺陷小鼠可免受脓毒症诱导的多器官功能衰竭	24
2.9 通过长链脂肪酸制剂进行肠道给药以实现奥利司他的淋巴转运及全身分布	26
2.10 夏枯草通过诱导吲哚胺 2,3 -双加氧酶 1 表达及调节性 T 细胞扩增减轻实验性自身免疫性甲状腺炎	28
2.11 供体 CYP3A5 基因多态性对肾移植受者他克莫司肾内浓度预测的价值评估：单独预测难以实现	30
2.12 聚乙二醇化脂联素受体激动剂 (AdipoRon) 衍生物对胰岛素缺乏及高脂饮食条件下糖脂代谢的改善作用研究	32
2.13 三七皂苷与阿司匹林联用通过调节花生四烯酸代谢增强血小板抑制作用并减轻胃损伤	34
2.14 改进的高效液相色谱串联质谱法用于测定儿科血浆中英夫利昔单抗含量及其在治疗药物监测中的应用	36

2.15 一种经过全面验证的用于定量检测非小细胞肺癌患者血浆样本中贝伐珠单抗的液相色谱-串联质谱法及其在治疗药物监测中的意义	38
2.16 肠道微生物群对巯基嘌呤肠道毒性和药代动力学的调节作用	40
第 3 章 临床组学研究	42
3.1 探究 2 型糖尿病患者中与动脉僵硬度相关的血浆代谢物	42
3.2 中药大建中汤干预结肠癌患者腹腔镜结肠切除术后胃肠道症状的前瞻性随机对照研究	44
3.3 基于多组学分析溶血磷脂酸与脑脊液生物标志物及阿尔茨海默病病情进展的关联	46
3.4 腹腔镜袖状胃切除术后粪便胆汁酸、肠道微生物组成及多样性改变的研究	48
3.5 微生物组-代谢组学研究显示，速效救心丸可减轻与脂肪酸代谢相关的急性心肌梗死	50
3.6 一项靶向代谢组学研究：通过血浆中脂质和氨基酸的改变可区分精神分裂症患者与健康对照者	52
3.7 基于多组学技术解析胆汁代谢组改变及其在胆胰恶性肿瘤早期诊断中的潜力研究	54
3.8 基于广靶血浆代谢组学对日本汉方药物麻苳汤在健康人体中的表型分析	56
3.9 LimeMap：脂质介质代谢途径综合图谱	58
3.10 一项 TOFI_Asia 子研究：利用临床代谢组学液相色谱-质谱研究确定长期在-80°C 储存后用于统计建模的生物样本的完整性	60
3.11 通过多组学分析探索阿尔茨海默病神经影像学倡议队列中的血液代谢物生物标志物	62
3.12 极性扩展液相色谱-三重四极杆质谱法用于同时进行亲水和疏水代谢物分析	64
第 4 章 生物标记物研究	66
4.1 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 信号通路调控小鼠中星形胶质细胞介导的神经血管耦合：对脑衰老的意义	66
4.2 褪黑素代谢物 N1-乙酰基-5-甲氧基犬尿胺可促进年轻和衰老小鼠的长期物体记忆	68
4.3 磷脂酰胆碱 34:1 在溃疡性结肠炎发生、发展及治疗中的作用	70

4.4 为出具法医学鉴定意见,采用超高效液相色谱-串联四极杆质谱(UHPLC-QqQ-MS/MS)法进行死后糖化血红蛋白(HbA1c)和糖化白蛋白浓度测定...	72
4.5 通过电荷衍生化及液相色谱-质谱-多反应监测法检测人尿沉渣样本中的足细胞蛋白	74
4.6 一种利用液相色谱-串联质谱法同时提取/衍生化定量干血斑中维生素 D 的策略:在新冠病毒检测受试者生物标志物研究中的应用	76
4.7 一种简单、快速、灵敏的液相色谱-串联质谱法用于定量生物样品中的 NAD(H):通过测量血浆 NAD(H)监测脑部病理生理学	78
4.8 牛磺酸缺乏的猫存在胆汁酸代谢受损、线粒体转运 RNA 的牛磺酸修饰以及胆汁酸与牛磺酸的结合缺陷的问题	80
4.9 一种用于人体血清中全脂质组分析和维生素 D 代谢物定量的小型化综合方法	82
4.10 一项随机临床试验:探究膳食胆碱补充剂提升肾功能正常受试者空腹氧化三甲胺(TMAO)水平的作用及鸡蛋的差异表现	84
4.11 代谢组学分析显示,血清 L-焦谷氨酸是系统性红斑狼疮潜在的诊断生物标志物	86
第 5 章 成像质谱显微技术研究	88
5.1 高分辨率成像质谱技术与转录组学分析相结合揭示了乳腺癌原发肿瘤部位磷脂酰肌醇的脂肪酸组成与免疫检查点通路之间存在关联	88
5.2 通过高空间分辨率基质辅助激光解吸/电离-离子阱-飞行时间串联质谱成像技术描绘掺入头发中的药物纵向和横向分布情况	90
5.3 基于伴有 4K 重排的肺癌软脑膜癌病模型:奥希替尼对双调蛋白介导的阿来替尼耐药性的克服作用研究	92
5.4 姜黄素衍生物酮式结构与 A β 寡聚体及纤维蛋白结合特异性研究:强力结合寡聚体而不结合纤维蛋白的机制解析	94
5.5 基于血涂片的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱成像:方法开发与评估	96
5.6 使用基质辅助激光解吸电离-质谱成像(MALDI-MSI)技术对单根毛发样本进行研究,以估算唑吡坦的摄入时间,并区分其是被摄入体内还是受到外部污染	98
5.7 通过质谱成像技术识别高脂饮食喂养小鼠中失调的胆汁酸代谢并进行空间可视化分析	100

5.8 基质辅助激光解吸电离质谱成像揭示了在阿尔茨海默病小鼠模型中，与认知相关脑区的硫代鞘糖脂和甘油磷酸肌醇类物质含量下降	102
5.9 短期高脂饮食加速小鼠结肠炎进展，且与血液代谢组和肠道基因表达的变化相关.....	104
附录 应用岛津仪器一览表	106

第 1 章 岛津临床研究概要

岛津分析仪器在临床科研领域扮演着至关重要的角色。特别是，液相色谱串联质谱仪凭借其高灵敏度和高分辨率，能够对复杂临床生物样本中的各种成分进行准确的定性和定量分析；气相色谱串联质谱仪则擅长对挥发性和半挥发性化合物进行分析，为临床代谢物研究提供了有力的工具；成像质谱显微镜既可以对样品进行形态学上的细微观察，又可以对特定的分子进行鉴定以及高分辨的可视化分布分析，为生物体外源性成分及各类内源性代谢产物的可视化研究及其生理功能的探索提供新的探究方向和技术手段。总体而言，岛津分析仪器为临床组学研究和疾病机理研究提供了更为直观和详尽的信息，极大地促进了我们对疾病发生和发展过程的深入理解。通过这些先进的分析技术，研究人员能够揭示更多关于疾病本质的科学知识，为疾病的预防、诊断和治疗提供重要的科学依据。



岛津气相色谱串联质谱仪



岛津液相色谱串联质谱仪



岛津液相色谱四级杆飞行时间质谱仪



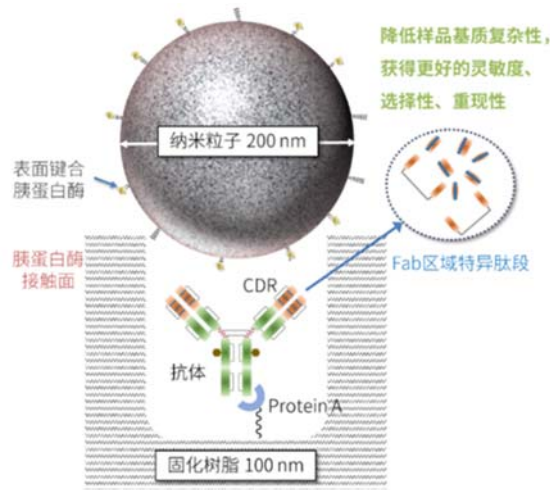
岛津成像质谱显微镜

岛津公司在临床领域深耕多年，根据临床实际需求，结合岛津分析仪器优势，在众多临床方向上开发和改良了丰富的解决方案，概述如下：

在妇幼健康方向，使用 LCMS-8045 CL、LCMS-8050CL、GCMS-TQ8040 等应用于新生儿筛查，包括新生儿遗传代谢缺陷筛查和有机酸尿症筛查；应用于罕见病筛查诊断，包括 X-连锁肾上腺脑白质营养不良、肌酸缺乏综合征、多种有机酸血症、先天性肾上腺皮质增生症、高同型半胱氨酸血症等。

在常规检验方向，使用 LCMS-8045CL、LCMS-8050CL、GCMS-TQ8040 等应用于脂溶性维生素、水溶性维生素、儿茶酚胺、类固醇激素、糖皮质激素、(游离)脂肪酸、游离氨基酸、胆汁酸等检测。

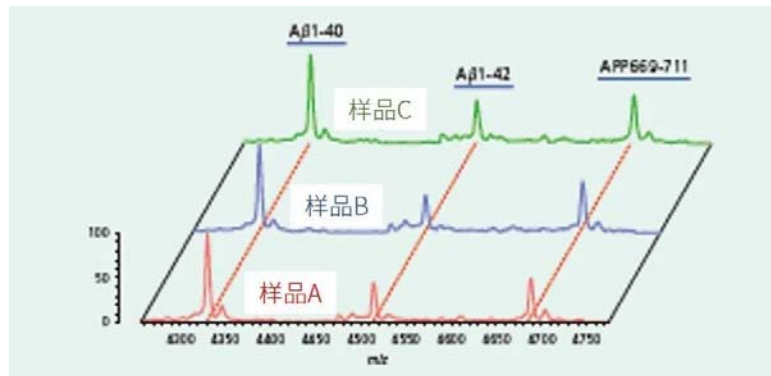
在治疗药物监测方向，使用 LCMS-8045CL、LCMS-8050 CL、LCMS-8060 等应用于精神卫生类药物、免疫抑制剂、抗肿瘤药、抗病毒药、抗结核药、抗真菌(细菌)药、抗体药物浓度等监测。其中抗体药物监测为岛津优势项目，纳米表面分子导向限制性酶解(nSMOL)试剂盒技术优势显著，具备高选择性、良好重现性、高灵敏度，能缩短开发周期、拥有宽线性范围并可实现高通量检测，可在复杂基质中准确分析目标抗体药物。



nSMOL 技术选择性酶解原理

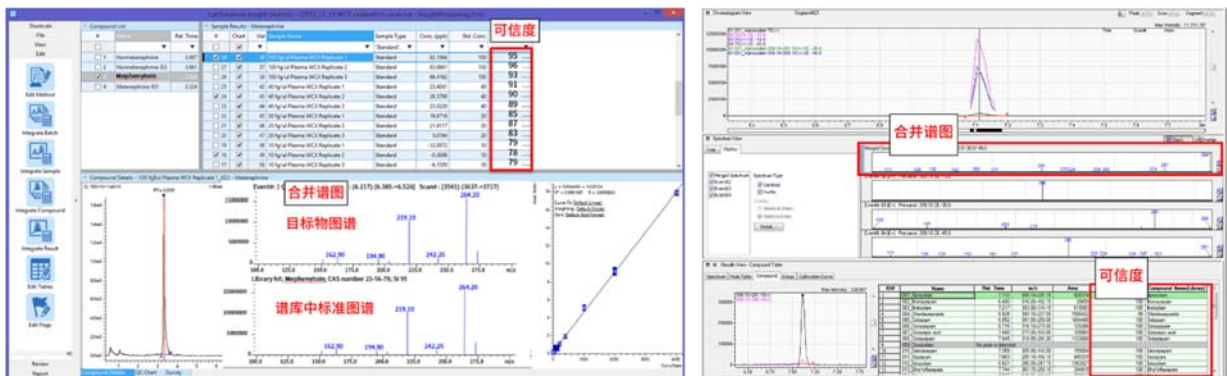
摘自 Iwamoto N. et. al. Analyst, 2014, 139, 576-580

在诊断标记物研究方向，使用 LCMS-8045CL、LCMS-8050CL、LCMS-8060NX、GCMS-QP2020NX 等应用于血管紧张素、胰岛素样生长因子、C 反应蛋白、载脂蛋白、糖化血红蛋白、淀粉样蛋白、草酸、尿酸、肌酐、甘油三酯等标记物监测。其中阿尔茨海默症标记物研究为岛津特色项目，结合岛津 MALDI-TOF MS 产品可以实现筛检一体。



使用 MALDI-TOF MS 评估 β -淀粉样蛋白在大脑中的沉积水平

在职业病中毒、酒驾监测方向，使用 GPC-GCMS、GPC-GCMSMS、GCMS-QP2020NX、LCMS-8045、LCMS-8050 等应用于滥用药物、磷化氢、剧毒农药、酒精及易挥发液体、乙基葡萄糖醛酸苷等检测。其中岛津具备商品化的“毒物药物”数据库及方法包，可助力相关客户快速准确的发现中毒成分并完成准确定量。



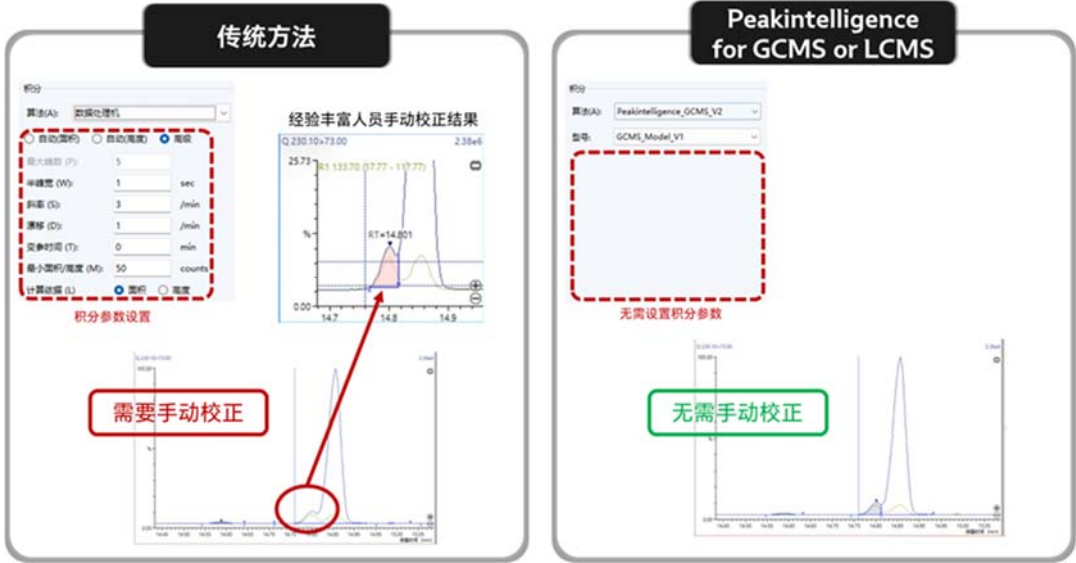
法医毒理学数据库谱库检索报告

在临床自动化领域，岛津使用 CLAM+LCMS 全自动样本制备系统、ATLAS 样品前处理系统联用岛津 GCMS 及 LCMS 等设备检测包括雌激素、抗菌药、毒品、有机磷农药毒物、脂溶性维生素等物质。岛津 CLAM 及 ATLAS 自动化设备具备功能模块集成化、操作简便、安全性高、萃取效率高、处理能力强、设计紧凑节省空间、可自定义前处理流程、回收率与重复性良好等特点。



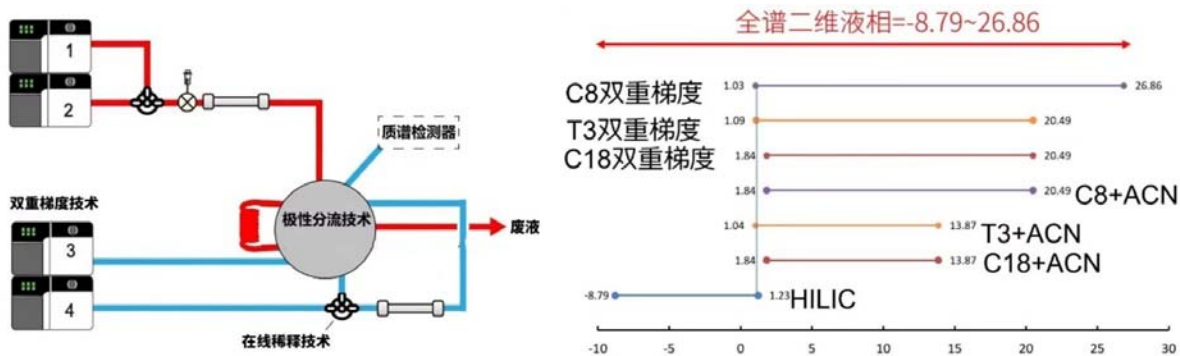
CLAM-2040 及自动化操作流程

除此之外，岛津 AI 智能积分-Peakintelligence 结合人工智能全新算法的技术，经深度学习大量数据，从经验用户处习得色谱峰积分处理技能，使用者仅需选择算法和模型，无需设置积分参数，就能对复杂色谱峰（如基线分配困难、重叠峰、痕量小峰等情况）实现高水平自动积分，极大简化积分参数优化与手动校正工作，提高临床分析效率和准确性。

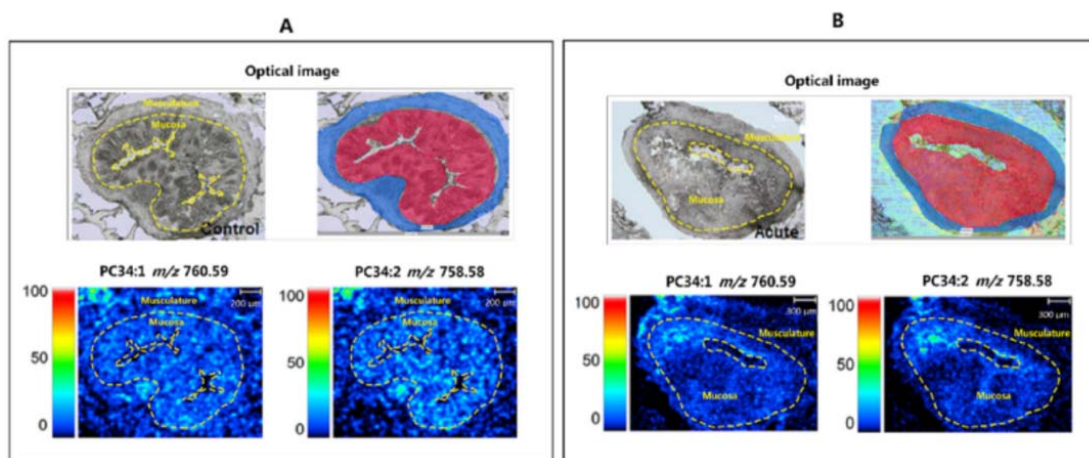


Peakintelligence 与手动积分对比

在代谢组学研究方面，使用高分辨质谱 LCMS-9050、LCMS-9030、全谱二维液相+LCMS/QTOF、iMScope QT 等应用于代谢组学研究。其中成像质谱的空间代谢组学是岛津的特色项目，凭借无需标记与复杂前处理、高特异性与高通量、保留空间信息、多维度分析、广泛适用性、良好技术兼容性以及实时原位分析等特性，成为极具优势的技术。此外，岛津凭借全谱二维技术，可进行宽极性化合物的全模式分析为非靶组学研究提供更全面的生物信息；靶向代谢组学领域，岛津则具备成熟的商品化方法包，真正实现一键生成式的方法建立，极大缩短课题研究周期。



全谱二维液质联用系统流程图及检测物质极性覆盖示意图



使用 iMScope 获得的小鼠结肠 PC34:1 和 PC34:2 的 MS 成像

摘自 Acta Pharm Sin B. 2023 Mar;13(3):1231-1245

总结来看，岛津分析仪器，涵盖高分辨液质联用仪、液相色谱-串联质谱仪、气相色谱-串联质谱仪及成像质谱显微镜等先进设备，凭借其出色的高灵敏度、高分辨率以及结合形态学与分子水平的分析能力，为临床诊断和科研工作提供了丰富而直观的详细信息。这些仪器在推动疾病机理研究方面发挥了关键作用。针对临床领域的多样化需求，岛津充分发挥其产品的独特优势，开发了一系列解决方案，涵盖妇幼健康（新生儿及罕见病筛查）、常规检验（多种维生素、激素等检测）、治疗药物监测（多类药物浓度监测，抗体药物监测为优势）、诊断标记物监测（多种标记物监测，阿尔茨海默症标记物研究为优势）、职业病中毒及酒驾监测（多种毒物药物检测，有商品化数据库及方法包）、临床自动化（CLAM 自动化设备联用检测多种物质，具众多优势，Peakintelligence AI 积分技术提升了分析效率与准确性）、组学研究（空间、非靶向及靶向代谢组学，成像质谱的空间代谢组学为优势，非靶向代谢组学有全谱二维技术，靶向代谢组学有商品化方法包）等多临床方向开发和改良应用解决方案。

岛津通过这些丰富的解决方案，全面推动了质谱技术在临床各细分领域的应用与发展，为医疗健康事业的进步做出了重要贡献。

第 2 章 临床药理毒理学研究

2.1 美沙酮及其代谢物的定量分析：运用液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）测定尸检案例中的 EDDP 和 EMDP

Received: 14 September 2020 | Revised: 28 December 2020 | Accepted: 7 January 2021

DOI: 10.1111/1556-4029.14674

PAPER

Toxicology

JOURNAL OF
FORENSIC SCIENCES

Quantification of methadone and its metabolites: EDDP and EMDP determined in autopsy cases using LC-MS/MS

Karolina Nowak MSc^{1,2} | Paweł Szpot PhD^{1,2} | Tomasz Jurek MD, LLM, PhD¹ |
Marcin Zawadzki MD, PhD^{1,2}

研究单位：

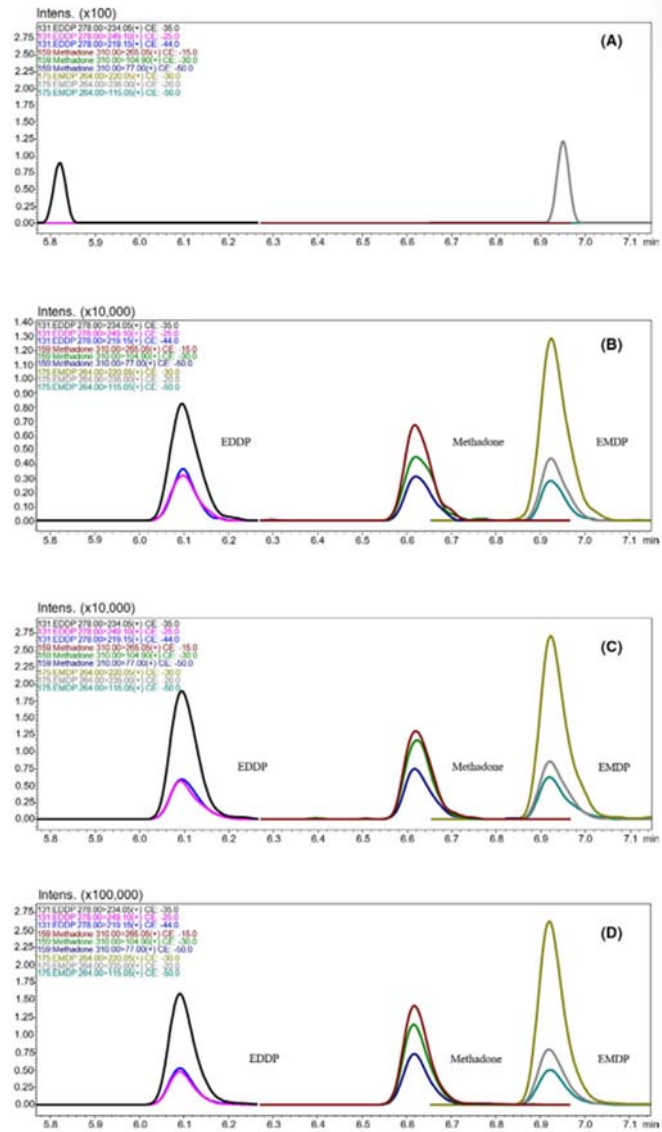
波兰弗罗茨瓦夫医科大学

波兰博罗瓦毒理学研究所

摘要： 本文介绍了一种使用乙酸乙酯（pH=9）液-液萃取和超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）技术，测定死后生物样本中美沙酮、EDDP 及 EMDP 的方法。以美沙酮-d₉ 和 EDDP-d₃ 作为内标物。血液和尿液样本的方法验证结果如下：线性范围为 0.5-1000 ng/mL；美沙酮和 EDDP 的 R²>0.9993，EMDP 的 R²>0.9944。日内和日间精密度分别为 0.1%-7.5% 和 0.3%-8.6%；日内和日间准确度分别为-11.8%至 13.9%和-9.3%至 14.8%；回收率为 91.5%-123.0%；基质效应为 83.5%-123.9%。

本研究还描述了 18 例尸检案例，其中血液中美沙酮浓度范围为 2.3 - 1180 ng/mL (n=17)，尿液中为 11.0 到 >10000 ng/mL (n=13)，玻璃体液（VH, n=3）中为 135.2-409.0 ng/mL。血液中美沙酮 EDDP 浓度范围为未检出至 180 ng/mL，尿液中为 42.4 至 >10000 ng/mL，玻璃体液中为 18.3-36.5 ng/mL。在 4 例血液样本中检测到 EMDP，浓度范围从低于定量下限至 1.8 ng/mL，7 例尿液样本中检测到 EMDP，浓度范围为 2.1 -243.0 ng/mL。玻璃体液样本中未检测到 EMDP。对 EMDP 阳性和阴性案例中的 EDDP/美沙酮比值以及美沙酮和 EDDP 的血/尿比值进行了分析。本文还给出了除 EDDP 和 EMDP 之外的其他美沙酮代谢物（环羟基化美沙酮、环羟基化 EDDP、环羟基化 EMDP、美沙醇和 DDP）的质谱图。在与美沙酮处方使用或非法使用相关的案例中，同时测定美沙酮及其代谢物，以便明确解读毒理学检测结果。

研究用设备：LCMS-8050



EDDP、EMDP、美沙酮在人血空白中的 MRM 谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512019/>

2.2 采用灵敏的气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 方法测定患有结直肠癌大鼠粪便中的高浓度亚硝胺

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 210 (2022) 114576



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba



High level nitrosamines in rat faeces with colorectal cancer determined by a sensitive GC-MS method



Zhen Xiong Zhao^a, Sai Zhen Chen^a, Zhe Lin Xia^a, Yu Bin Xu^a, Ling Ling Zhang^a,
Shan Ming Tian^b, Qing Fan^{b,*}

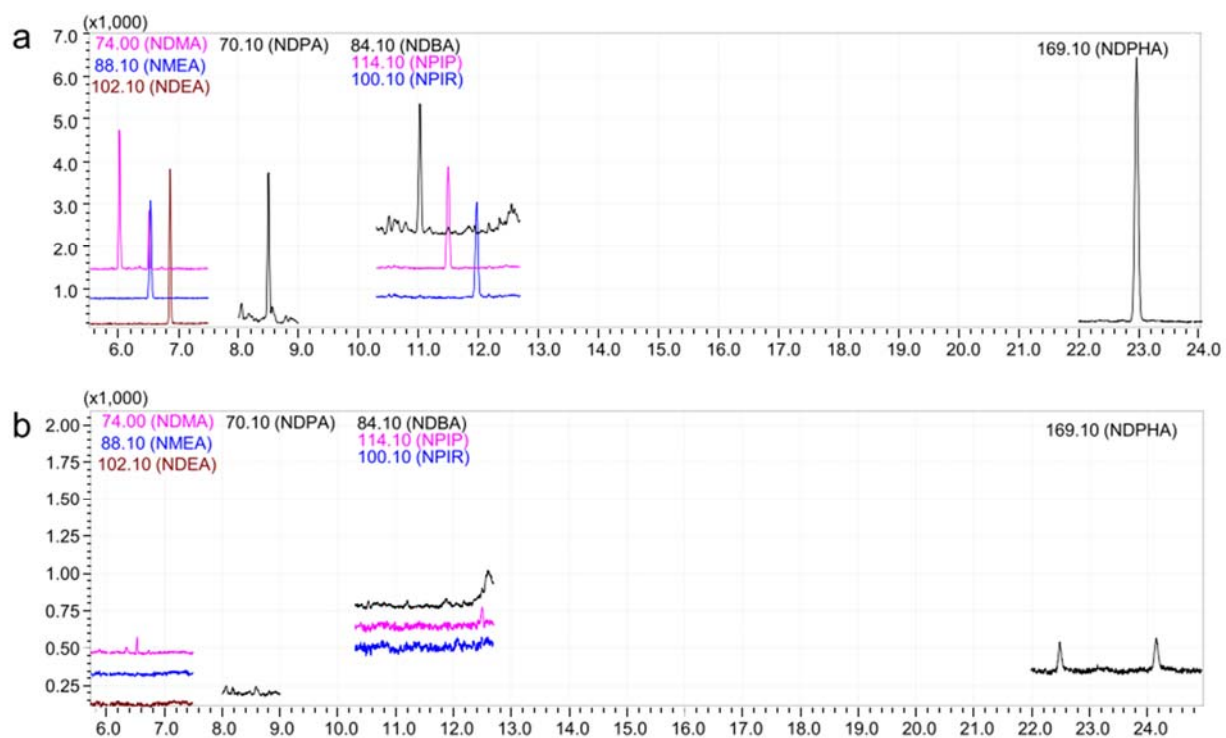
研究单位：

台州中心医院

山东第一医科大学附属肿瘤医院

摘要： N-亚硝胺 (NAs) 是常见的有毒物质，与许多人类疾病密切相关，如肝损伤和癌症。然而，由于复杂生物基质的干扰以及内源性 NAs 的影响，针对生物样品中 NAs 检测方法的研究较为匮乏。在本研究中，通过混合固相的固相萃取和吸附沉淀法，成功建立了一种用于检测大鼠粪便中 8 种 NAs 的气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 方法。使用安捷伦 VF-WAXms (30 m × 0.25 mm, 0.25 μm) 气相色谱柱对分析物进行色谱分离。8 种 NAs 的定量下限 (LLOQs) 均设定为 0.5 ng/g，在 0.5-500 ng/g 的浓度范围内，所得标准曲线呈线性，相关系数 (r) ≥ 0.99。在质量控制样品中，所有分析物的批间和批内精密度均 < 15%，准确度范围为 88.67%-108.33%。7 种 NAs 的萃取回收率均高于 78.56%，且未观察到明显的基质效应。该方法的应用表明，患有结直肠癌的大鼠粪便中 NAs 水平高于正常大鼠。此外，还分析了高亚硝酸盐饮食对粪便中 NAs 的影响；结果证实，高亚硝酸盐饮食可能导致 NAs 异常增加。本研究为进一步在体内研究 NAs 提供了一种分析方法。此外，还完成了关于 NAs 与结直肠癌关系的初步研究。

研究用设备：GCMS-TQ8050



NAs 吸附及降解后的色谱图

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708521006877>

2.3 新型液相色谱串联质谱法用于移植受者血浆超滤液中游离他克莫司测定的开发与验证



Article

Development and Validation of the New Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Unbound Tacrolimus in the Plasma Ultrafiltrate of Transplant Recipients

Magdalena Bodnar-Broniarczyk ^{1,*}, Karola Warzyszyńska ^{2,*}, Katarzyna Czerwińska ³, Dorota Marszałek ¹, Natalia Dziewa ², Maciej Kosieradzki ² and Tomasz Pawiński ¹

研究单位：

波兰华沙医科大学药物化学系

波兰华沙医科大学普通外科与移植外科系

波兰华沙医科大学移植医学与肾病学系

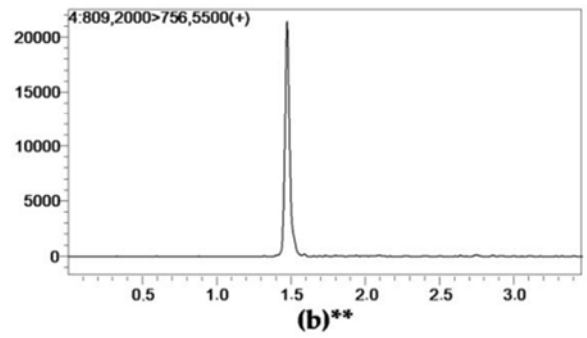
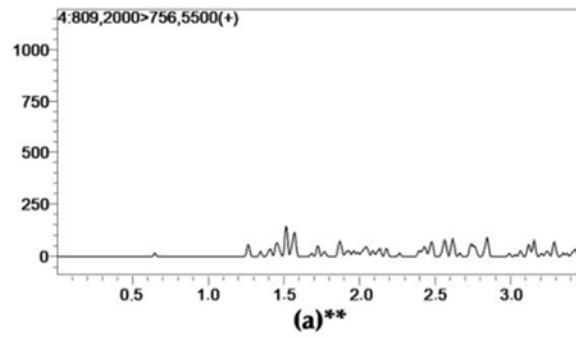
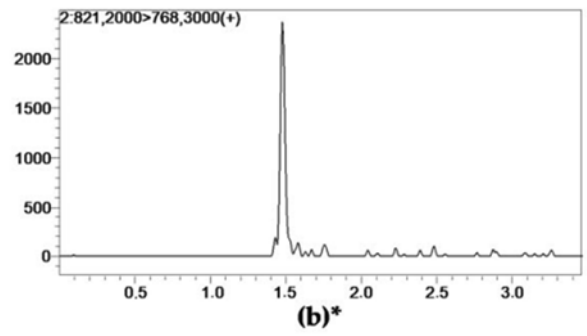
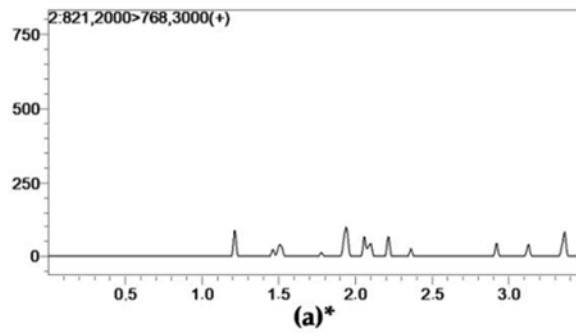
摘要：(1) 背景：只有游离的他克莫司颗粒被认为具有活性，并且能够穿过细胞膜。因此，对于剂量调整来说，总药物浓度比游离药物浓度可能与临床疗效的关联更为紧密。我们提出一种全新且经过全面验证的在线液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法，用于测定游离他克莫司的浓度。

(2) 方法：采用配备 LCMS-8050 三重四极杆质谱仪的 Nexera 液相色谱系统，以子囊霉素作为内标，对血浆超滤液中的游离他克莫司浓度进行测定。使用 Hypurity C18 分析柱进行色谱分离。采用带有电喷雾电离和正离子多反应监测的 MS/MS 技术。对 36 名实体器官移植后的患者（样本量(n=140)）的游离他克莫司水平进行了测定。

(3) 结果：实现了 0.1 pg/mL 的定量下限，并且该检测方法在 0.1 至 20 pg/mL 之间呈线性关系 ($R^2=0.991$)。未检测到残留。批内和批间准确度分别在 97.8-109.7%和 98.3-107.1% 之间，而最大不精密度分别为 10.6%和 10.7%。患者血浆超滤液中的游离他克莫司浓度在 0.06 至 18.25 pg/mL 之间（中位数：0.98 pg/mL）。

(4) 结论：所提出的方法易于实施。游离他克莫司浓度的重要性有待进一步研究。这可能有助于免疫抑制治疗的个体化和优化。

研究用设备：LCMS-8050



空白血浆和他克莫司标品液相色谱-串联质谱色谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35336007/>

2.4 非小细胞肺癌患者血浆中贝伐珠单抗定量结果的比较：基于液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）、酶联免疫吸附测定法（ELISA）和微流控免疫分析法等生物分析技术的对比

The AAPS Journal (2019) 21:101
DOI: 10.1208/s12248-019-0369-z



Research Article

Comparison of Bevacizumab Quantification Results in Plasma of Non-small Cell Lung Cancer Patients Using Bioanalytical Techniques Between LC-MS/MS, ELISA, and Microfluidic-based Immunoassay

Noriko Iwamoto,^{1,2} Megumi Takanashi,¹ Takashi Shimada,^{1,2,7} Jiichiro Sasaki,³ and Akinobu Hamada^{4,5,6,7}

研究单位：

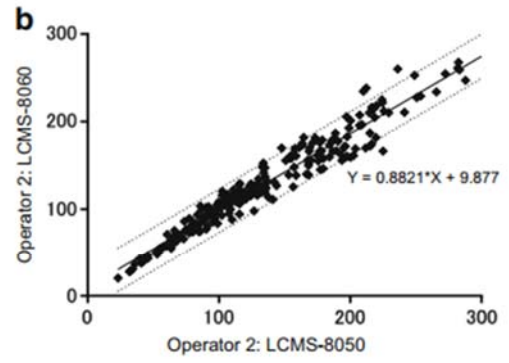
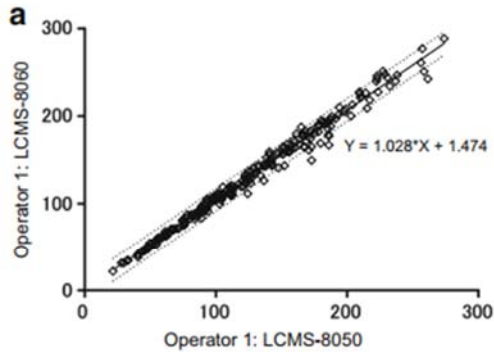
日本京都岛津制作所生物分析与蛋白质化学前沿技术部

美国岛津科学仪器公司岛津生物科学研究合作部

日本相模原北里大学医学院新医学前沿研发中心，等

摘要：开发用于研究治疗性单克隆抗体的分析技术，有望助力药代动力学分析以及确定剂量标准的治疗指标的制定。迄今为止，抗体药物的血药浓度一直通过酶联免疫吸附测定法（ELISA）进行分析。然而，随着质谱技术和微流控技术的发展，检测方法正发生巨大变化。我们已开发出一种分析验证方法，通过 Fab 选择性蛋白酶解 nSMOL 结合液相色谱-质谱联用技术（LC-MS/MS），用于多种单克隆抗体和 Fc 融合蛋白的分析。但是，不同测量技术所获分析数据特征与参考值之间的相关性，尚未得到充分探讨。因此，在本研究中，我们利用 245 份接受贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者的临床血浆样本，详细探讨了 LC-MS/MS、ELISA 和微流控免疫分析这三种不同技术所获生物分析数据之间的关系。人血浆中贝伐珠单抗的定量浓度数据表明，无论使用哪种技术，所得结果的相关性几乎相同。与 ELISA 相比，LC-MS/MS 和微流控免疫分析的参考值相近且具有相关性。

研究用设备：LCMS-8050、LCMS-8060



Comparison group 1	Pearson correlation coefficient	Linear regression slope (1/slope)
LC-MS difference Set 1 vs Set 2	0.9865	0.9728

Comparison group 2	Pearson correlation coefficient	Linear regression slope (1/slope)
LC-MS difference Set 3 vs Set 4	0.9452	1.134

使用液相色谱-质谱采集到贝伐珠单抗浓度不同组别的数据相关性分析图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432293/>



2.5 实用液相色谱-串联质谱法用于同时定量测定人血清中阿米替林、去甲替林及其羟基代谢物法等生物分析技术的对比

Received: 25 May 2019 | Revised: 9 August 2019 | Accepted: 12 August 2019
DOI: 10.1002/bmc.4679

RESEARCH ARTICLE

WILEY **Biomedical**
Chromatography

Practical liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of amitriptyline, nortriptyline and their hydroxy metabolites in human serum

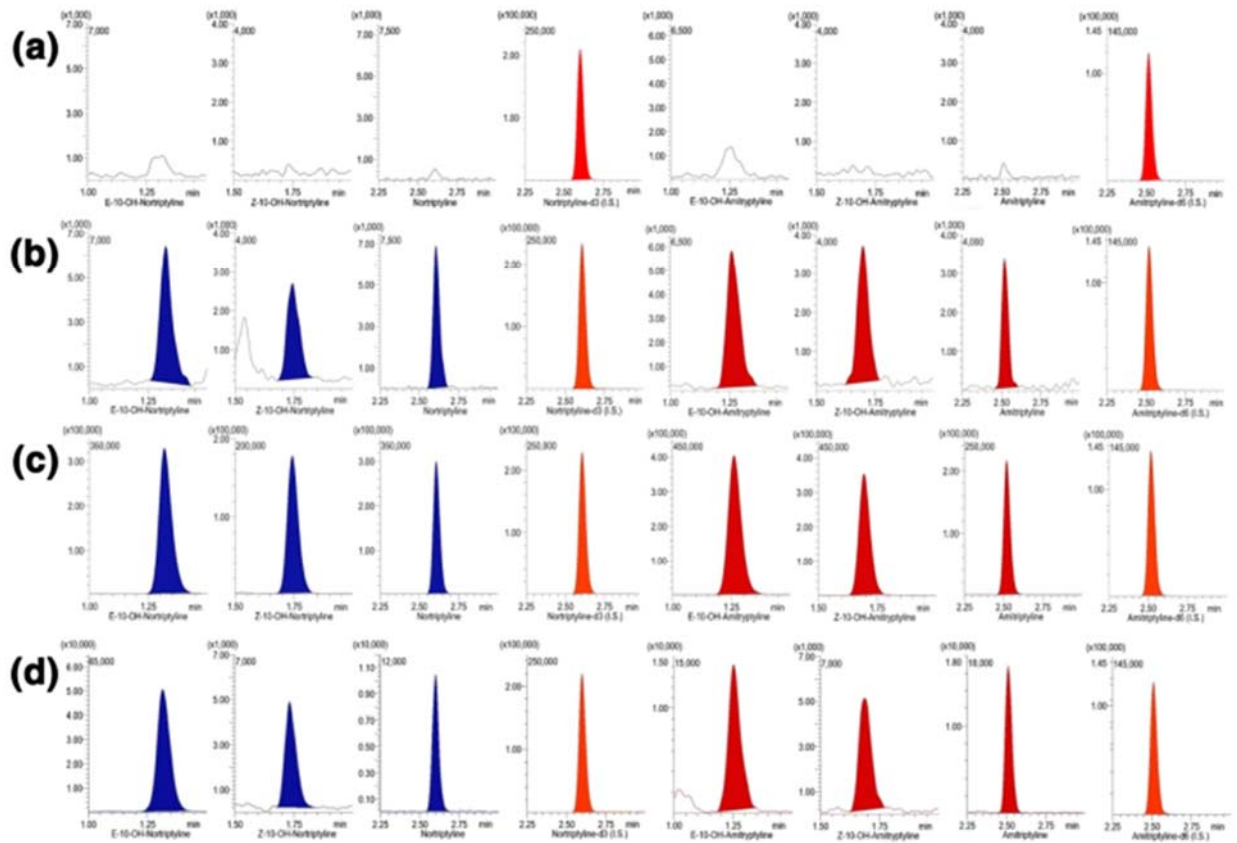
Luana Mifsud Buhagiar^{1,2}  | Carmel Sammut³  | Yana Chircop¹ | Kersty Axisa¹ | Nicolette Sammut Bartolo¹ | Janis Vella Szijj¹ | Anthony Serracino Inglott^{1,2} | Godfrey LaFerla⁴

研究单位：

马耳他大学医学与外科学院药理学系
马耳他药品管理局
马耳他姆西达圣母医院病理科，等

摘要：阿米替林 (AMI) 用于治疗抑郁症已有数十年，近年来也用于治疗神经性疼痛。研究人员开发出一种高灵敏度和高特异性的液相色谱-串联质谱法，以氘代的 AMI 和去甲替林 (NOR) 作为内标，可同时测定人血清中的 AMI、其活性代谢物 NOR 及其羟基代谢物。利用简单的蛋白质沉淀法，在 ACE C18 色谱柱上对 E-10-羟基阿米替林 (E-OH AMI)、Z-10-羟基阿米替林 (Z-OH AMI)、E-10-羟基去甲替林 (E-OH NOR) 和 Z-10-羟基去甲替林 (Z-OH NOR) 这些等压物质及其母体化合物进行分离，之后进行稀释，并采用正电喷雾电离结合多反应监测技术进行分析。总运行时间为 6 分钟，E-OH AMI、E-OH NOR、Z-OH AMI、Z-OH NOR、AMI (+氘代 AMI) 和 NOR (+氘代 NOR) 的洗脱时间分别为 1.21 分钟、1.28 分钟、1.66 分钟、1.71 分钟、2.50 分钟和 2.59 分钟。该方法在人血清样本中进行了验证，所有分析物的定量下限均为 0.5 ng/mL。在 0.5-400 ng/mL 的浓度范围内建立了线性函数 ($r^2 > 0.999$)。该实用检测方法应用于正在服用 AMI 且已进行 CYP2C19 和 CYP2D6 基因分型的患者样本，以了解代谢状态和联合用药对治疗药物监测的影响。

研究用设备：LCMS-8050



E-10-羟基去甲替林、去甲替林、E-10-羟基阿米替林、Z-10-羟基阿米替林、阿米替林、氘代阿米替林- d₆ 的 MRM 色谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415098/>

2.6 采用液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中伊曲康唑及其 CYP3A4 介导的代谢物（包括 N-去烷基伊曲康唑）及其临床应用

Imoto et al. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* (2020) 6:11
<https://doi.org/10.1186/s40780-020-00167-7>

Journal of Pharmaceutical
Health Care and Sciences

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Simultaneous determination of itraconazole and its CYP3A4-mediated metabolites including *N*-desalkyl itraconazole in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its clinical application



Yumi Imoto¹, Yasuaki Mino¹, Takafumi Naito^{1*} , Takaaki Ono² and Junichi Kawakami¹

研究单位：

日本滨松医科大学附属医院药剂科

日本滨松医科大学医学院内科学三部血液科

摘要：背景：伊曲康唑（ITZ）是一种三唑类抗真菌药物，可被细胞色素 P450 3A4 代谢为羟基伊曲康唑（OH-ITZ）、酮基伊曲康唑（KT-ITZ）和 N-去烷基伊曲康唑（ND-ITZ）。由于缺乏准确可靠的测定方法，ND-ITZ 的药代动力学在很大程度上仍不明确。本研究旨在开发一种利用等度液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆 ITZ 及其包括 ND-ITZ 在内的三种主要代谢物的方法，并将该方法应用于临床。

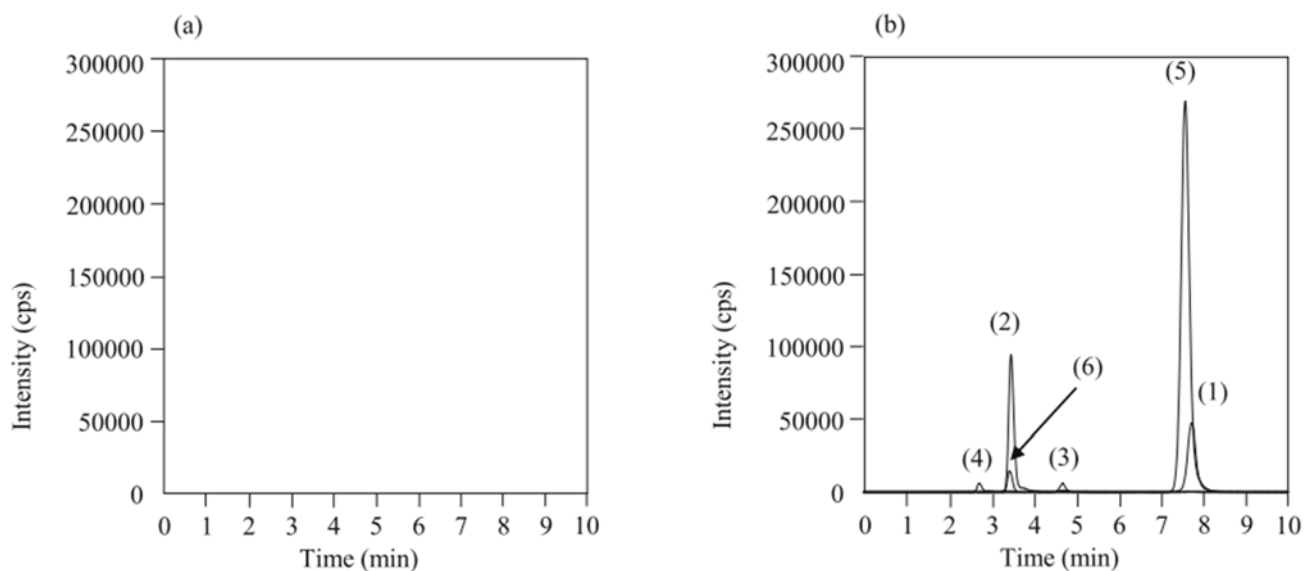
方法：血浆标本采用乙腈进行蛋白沉淀预处理。上清液采用粒径为 3 μm 的十八烷基硅烷柱（内径 75×2.0 mm），以乙腈和 5 mM 醋酸铵（pH 6.0）（57:43, v/v）等度洗脱进行分离。该方法应用于 10 名口服 ITZ 治疗的患者。

结果：ITZ、OH-ITZ、KT-ITZ 和 ND-ITZ 的校准曲线在浓度范围分别为 15-1500、15-1500、1-100 和 1-100 ng/mL 时呈线性。预处理回收率和基质因子分别为 90.1-102.2%和 99.1-102.7%。批内和批间准确度与精密度分别为 94.1-106.7%和 0.3-4.4%。免疫功能低下患者给药 12 小时后，血浆中 ITZ、OH-ITZ、KT-ITZ 和 ND-ITZ 的浓度范围分别为 32.5-1127.1、19.0-1166.7、1.1-5.4 和 3.5-28.3 ng/mL。

结论：本研究开发了一种在临床环境中同时测定 ITZ 及其包括 ND-ITZ 在内的三种代谢物

浓度的方法。

研究用设备：LCMS-8050



不含药物的血浆样本及添加药物血浆的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 色谱图

原文链接：<https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-020-00167-7>

2.7 治疗中被忽视的组织间隙与疟疾复发的问题



ISSN 1998-0124 CN 11-5974/O4
<https://doi.org/10.1007/s12274-020-2946-y>

Neglected interstitial space in malaria recurrence and treatment

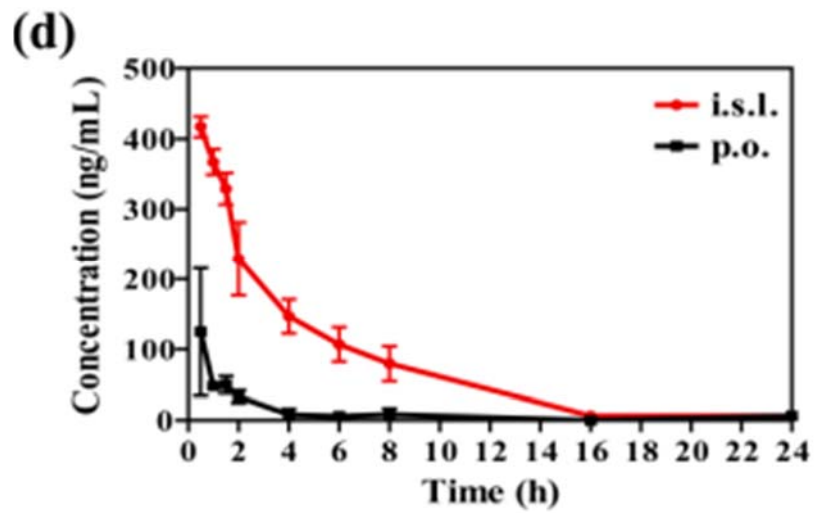
Qiang Zhang^{1,2}, Zhuo Ao^{1,2} (✉), Nan Hu^{1,3}, Yuting Zhu¹, Fulong Liao^{1,4}, Dong Han^{1,2} (✉)

研究单位：

中国科学院纳米科学卓越创新中心国家纳米科学中心
中国科学院大学
承德医学院中医学院，等

摘要：组织间隙是遍布全身的充满液体的腔隙，与许多病理生理改变和疾病相关，正受到越来越多的关注。然而，当前的研究工作忽视了组织间隙在疟疾感染与治疗中的重要作用。我们证实了隐匿在组织间隙中的疟原虫具有再次感染的能力，这补充了疟疾复发的机制。通过组织间隙给予感染疟疾的小鼠负载青蒿素的脂质体进行治疗，小鼠表现出更好的治疗反应。值得注意的是，与口服给药相比，通过组织间隙给药意外地引发了免疫细胞的高度活化与募集，从而更有效地清除了器官中隐匿的疟原虫，促进了病理状态的恢复。经组织间隙给药可延长青蒿素的血液循环时间并提高其血浆浓度，这或许能弥补口服给药的低效性以及静脉给药的纳米毒性，为传染病治疗提供了一种潜在策略。

研究用设备：LCMS-8050



小鼠体内青蒿素使用液质串联质谱测定浓度，绘制的血浆浓度-时间曲线

原文链接：<https://link.springer.com/article/10.1007/s12274-020-2946-y>

2.8 具有无功能性布鲁顿酪氨酸激酶的 X 连锁免疫缺陷小鼠可免受脓毒症诱导的多器官功能衰竭



X-Linked Immunodeficient Mice With No Functional Bruton's Tyrosine Kinase Are Protected From Sepsis-Induced Multiple Organ Failure

Caroline E. O'Riordan^{1*}, Gareth S. D. Purvis², Debora Collotta³, Nadine Krieg^{4,5},
Bianka Wissuwa^{4,5}, Madeeha H. Sheikh¹, Gustavo Ferreira Alves³, Shireen Mohammad¹,
Lauren A. Callender¹, Sina M. Coldewey^{4,5}, Massimo Collino³, David R. Greaves^{2†} and
Christoph Thiemermann^{1†}

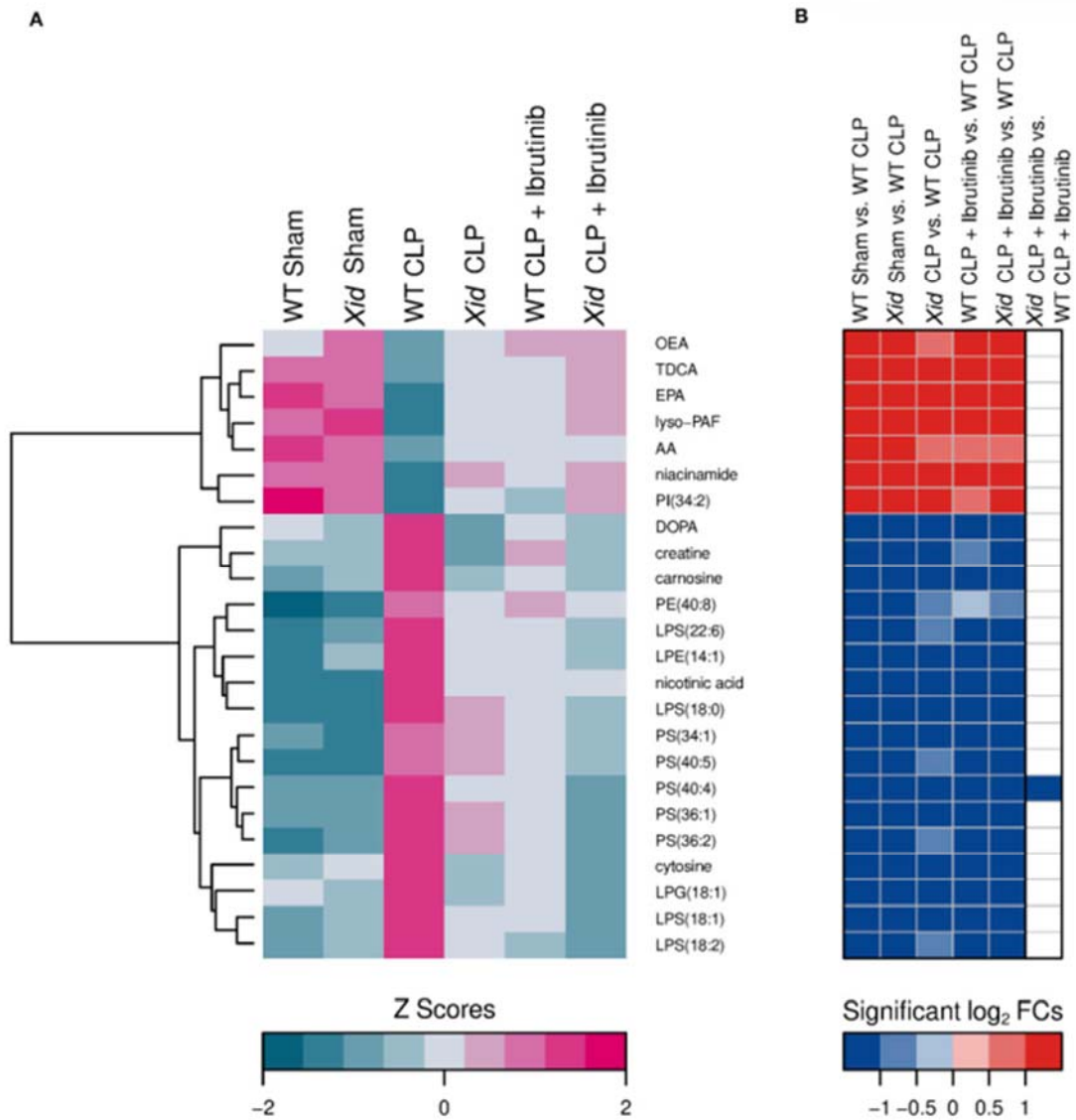
OPEN ACCESS

研究单位：

英国伦敦玛丽女王大学威廉·哈维研究所
英国牛津大学威廉·邓恩爵士病理学学院
意大利都灵大学药物科学与技术系，等

摘要： 我们之前报道过，布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂依鲁替尼和阿卡替尼可改善多菌种脓毒症小鼠模型的预后。如今我们发现，*Xid* 小鼠中仅 BTK 基因的遗传缺陷就能使其在多菌种脓毒症中，免受心脏、肾脏和肝脏损伤，并减轻由严重细菌感染引发的过度免疫刺激（“细胞因子风暴”）。这种保护作用部分归因于体内细菌吞噬作用增强、脂质代谢变化以及核因子 κ B（NF- κ B）和 NLRP3 炎症小体的激活减少。BTK 的失活导致先天免疫细胞募集减少，以及巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转换，有助于脓毒症的缓解。我们还发现，在死于脓毒症的患者血液中，BTK 表达增加，而较低的表达与脓症患者存活相关。重要的是，用 BTK 抑制剂依鲁替尼治疗 *Xid* 小鼠后，未观察到器官损伤、细胞因子产生的进一步减轻，或血浆代谢物的变化，这表明 BTK 抑制剂在多菌种脓毒症中的保护作用完全是通过抑制 BTK 介导的，而非这类药物的脱靶效应。

研究用设备：LCMS-8050



液相色谱串联质谱检测到各组别中显著恢复代谢物，经过生物信息学分析得到的层次聚类 Z 评分热图和 \log_2 FC 热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162995/>

2.9 通过长链脂肪酸制剂进行肠道给药以实现奥利司他的淋巴转运及全身分布

International Journal of Pharmaceutics 596 (2021) 120247



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



Intestinal delivery in a long-chain fatty acid formulation enables lymphatic transport and systemic exposure of orlistat



Given Lee^{a,b}, Sifei Han^a, Zijun Lu^a, Jiwon Hong^{c,d}, Anthony R.J. Phillips^{c,d}, John A. Windsor^{d,e}, Christopher J.H. Porter^{a,b}, Natalie L. Trevaskis^{a,*}

研究单位：

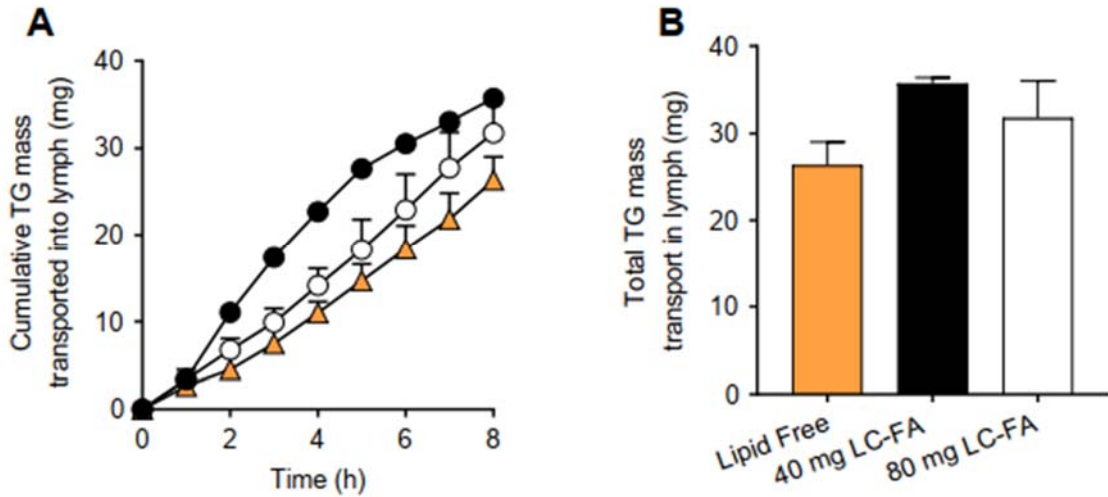
澳大利亚莫纳什大学（帕克维尔校区）莫纳什药学院药物递送、处置与动力学研究组

澳大利亚莫纳什大学（帕克维尔校区）澳大利亚研究理事会生物纳米科学与技术融合卓越研究中心

新西兰奥克兰大学生物科学学院及外科系应用外科与代谢实验室，等

摘要：奥利司他是一种胰脂肪酶（PL）抑制剂，可抑制膳食脂质吸收，用于治疗肥胖症。以标准制剂给药后，奥利司他的口服生物利用度被视为零。这有利于肥胖症治疗。然而，如果能提高奥利司他的吸收率，它就有可能用于治疗诸如急性和危重症等疾病，在这些疾病中，胰脂肪酶通过肠道淋巴转运至体循环会促使器官衰竭。奥利司他具有高度亲脂性，可能会经肠道脂质吸收途径进入淋巴系统。在此，我们研究了通过以脂质制剂（LFs）进行肠道给药来提高奥利司他的淋巴吸收和全身摄取的潜力。我们探究了脂质类型、脂质剂量、奥利司他剂量以及输注时间对奥利司他的淋巴吸收和全身利用率的影响。在所有脂质制剂给药后，淋巴中的奥利司他浓度均高于血浆，这表明奥利司他是通过淋巴直接转运的。与无脂质、长链甘油三酯（LC-TG）或中链脂肪酸（MC-FA）制剂相比，以长链脂肪酸（LC-FA）制剂给药后，淋巴和血浆中奥利司他衍生物的浓度高出约 8 倍。总体而言，以长链脂肪酸制剂给药可促进奥利司他的淋巴吸收和全身摄取，这可能有助于治疗与全身胰脂肪酶活性升高相关的疾病。

研究用设备：LCMS-8050



液相色谱质谱联用检测甘油三酯（TG）含量，并分析脂质剂量对肠系膜淋巴转运 TG 的影响，给出对应 TG 含量图

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851732100051X>

2.10 夏枯草通过诱导吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 表达及调节性 T 细胞扩增减轻实验性自身免疫性甲状腺炎

Biomedicine & Pharmacotherapy 128 (2020) 110288



Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bioph



Prunella vulgaris L. attenuates experimental autoimmune thyroiditis by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression and regulatory T cell expansion



Huanbing Qiu^a, Jingping Zhang^b, Qingling Guo^c, Yongsheng Zhang^a, Xia Zhong^{a,*}

研究单位：

山东第一医科大学附属山东省立医院全科医学部

山东省立医院（西区）内分泌科

山东第一医科大学附属山东省立医院内分泌科

摘要：背景：夏枯草（*Prunella vulgaris* L.）传统上用于治疗甲状腺的肿胀与炎症。本研究旨在评估夏枯草对实验性自身免疫性甲状腺炎（EAT）的影响，并探究吲哚胺 2,3-双加氧酶 1（IDO1）和调节性 T 细胞（Tregs）在夏枯草介导的这些效应中所起的作用。

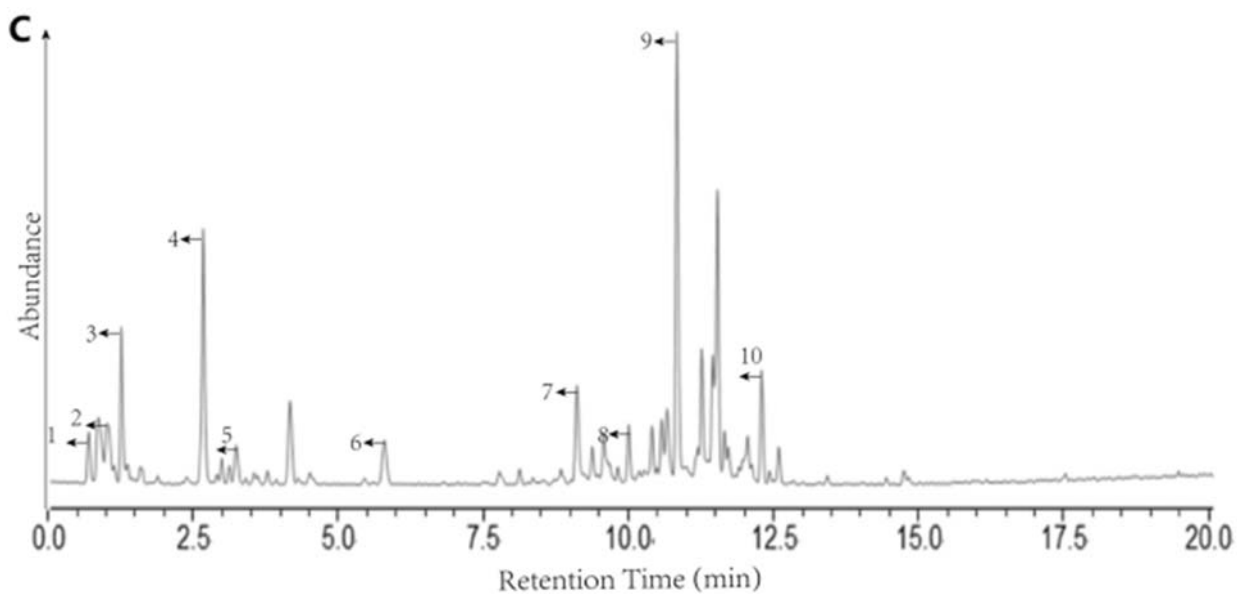
方法：采用高效液相色谱法分析夏枯草中的主要生物活性化合物。通过皮下注射甲状腺球蛋白免疫 Lewis 大鼠，建立 EAT 模型。利用超声评估甲状腺体积，通过苏木精-伊红染色评估甲状腺的淋巴细胞浸润情况。采用间接酶联免疫吸附试验检测血清中甲状腺球蛋白抗体（TgAb）和细胞因子水平。通过流式细胞术检测 CD4+CD25+Foxp3+调节性 T 细胞的百分比。分别采用 qRT-PCR 和蛋白质免疫印迹法检测 IDO1 的 mRNA 和蛋白水平。使用荧光检测试剂盒和分光光度法评估血清及粪便样本中色氨酸（Trp）和犬尿氨酸（Kyn）的水平。

结果：夏枯草中的主要生物活性化合物为迷迭香酸。给予夏枯草后，EAT 大鼠的 TgAb 水平和甲状腺体积显著降低（ $P < 0.01$ ）。给予夏枯草的 EAT 大鼠的炎症评分显著低于 EAT 对照组（ $P < 0.01$ ）。此外，夏枯草促进了 EAT 大鼠脾脏调节性 T 细胞的扩增，并增加了白细胞介素-10（IL-10）和转化生长因子- β （TGF- β ）的产生（ $P < 0.01$ ）。而且，在给予夏枯草的 EAT 大鼠中，夏枯草诱导了脾脏和肠道中 IDO1 的 mRNA 和蛋白表达（ $P < 0.01$ ）。最后，给予夏枯草的 EAT 大鼠血清中色氨酸水平降低，犬尿氨酸水平及犬尿氨酸/色氨酸比值升高。

结论：我们首次证明了 IDO1 诱导的调节性 T 细胞扩增在夏枯草介导的 EAT 病情缓解中发挥的作用。本研究为自身免疫性甲状腺炎的免疫发病机制提供了新见解，并展示了夏枯草潜在

的治疗价值。

研究用设备：LCMS-8050



夏枯草提取物的超高效液相色谱-电喷雾电离-质谱 (UPLC-ESI-MS) 色谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34764638/>

2.11 供体 CYP3A5 基因多态性对肾移植受者他克莫司肾内浓度预测的价值评估：单独预测难以实现






International Journal of
Molecular Sciences



Article

Donor CYP3A5 Gene Polymorphism Alone Cannot Predict Tacrolimus Intrarenal Concentration in Renal Transplant Recipients

Mengyu Zhang ¹, Soichiro Tajima ², Tomohiro Shigematsu ^{1,2}, Rao Fu ¹, Hiroshi Noguchi ³, Keizo Kaku ³, Akihiro Tsuchimoto ⁴, Yasuhiro Okabe ³ , Nobuaki Egashira ^{1,2}  and Satohiro Masuda ^{2,5,6,*} 

研究单位：

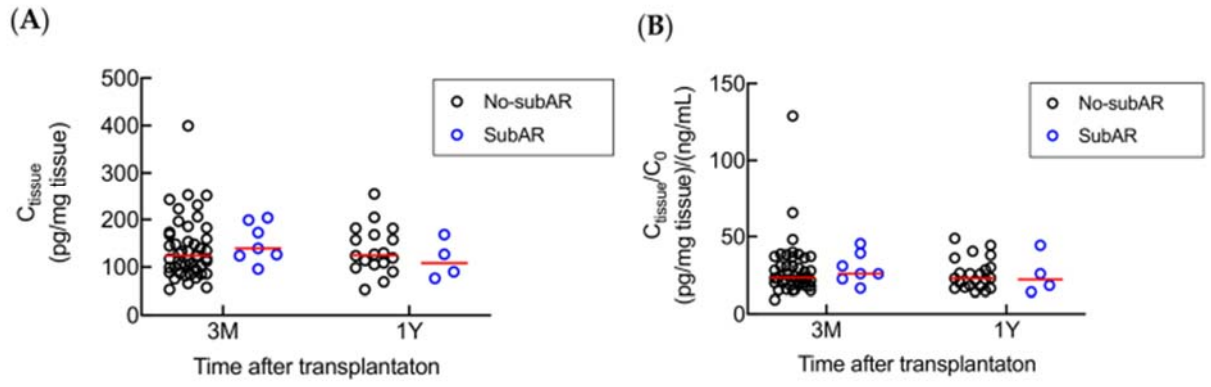
日本九州大学药学研究院临床药理学与生物药剂学系

日本九州大学医院药剂科

日本九州大学医学研究院外科与肿瘤学系，等

摘要：肾移植受者的 CYP3A5 基因多态性在肾移植后他克莫司的血液药代动力学中发挥着重要作用。尽管 CYP3A5 蛋白在肾小管细胞中表达，但对于其对他克莫司肾内暴露量以及移植后预后的影响，人们知之甚少。我们研究的目的是探究如何根据肾移植受者供体的 CYP3A5 基因多态性来预测他克莫司的肾内浓度 (C_{tissue})。本研究共纳入了 52 名接受他克莫司治疗的日本肾移植患者。在移植后 3 个月和 1 年获取了 74 份肾活检标本，以确定供体的 CYP3A5 基因多态性，并通过液相色谱-串联质谱法 (LC-MS-MS) 测量 C_{tissue} 。他克莫司的 C_{tissue} 范围为 52 至 399 pg/mg 组织 ($n=74$)，与移植后 3 个月的他克莫司谷浓度 (C_0) 呈较弱但显著的相关性 (斯皮尔曼相关系数, $r=0.3560$, $p=0.0096$)。未观察到供体 CYP3A5 基因多态性与 C_{tissue} 或 C_{tissue}/C_0 之间存在显著关系。这些数据表明，他克莫司的全身水平对肾移植后他克莫司在肾脏的蓄积有影响。然而，仅靠供体 CYP3A5 基因多态性无法用于预测他克莫司的肾内暴露量。这项研究对于探索肾移植受者中他克莫司的肾脏代谢和毒理机制可能具有重要价值。

研究用设备：LCMS-8050



高效液相色谱串联质谱测试他克莫司在肾脏中的浓度，并统计移植后不同组之间他克莫司的 C_{tissue} 差异图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340188/>

2.12 聚乙二醇化脂联素受体激动剂 (AdipoRon) 衍生物对胰岛素缺乏及高脂饮食条件下糖脂代谢的改善作用研究

JLR RESEARCH ARTICLE



PEGylated AdipoRon derivatives improve glucose and lipid metabolism under insulinopenic and high-fat diet conditions

Toshiharu Onodera^{1,4}, Ebrahim Ghazvini Zadeh^{2,4}, Peng Xu³, Ruth Gordillo¹, Zheng Guo³, Nolwenn Joffin¹, Biao Yu³, Philipp E. Scherer^{1,2,*}, and Wen-hong Li^{2,4,*}

研究单位：

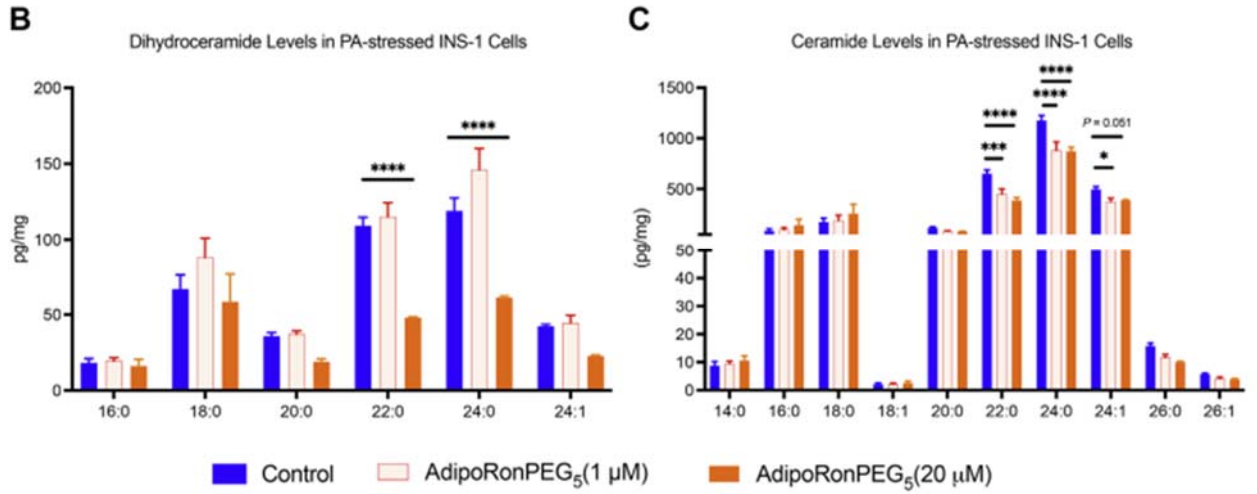
美国德克萨斯大学西南医学中心内科塔奇斯通糖尿病中心

美国德克萨斯大学西南医学中心细胞生物学系

中国科学院上海有机化学研究所生物有机与天然产物化学国家重点实验室，等

摘要：脂联素在改善细胞存活与代谢方面具有多效性作用，这促使人们研发用于治疗糖尿病和脂毒性的小分子治疗药物。AdipoRon 是一种脂联素受体的合成激动剂，但其溶解性和生物利用度较差，限制了它的应用。在这项研究中，我们进一步探究了 AdipoRon 对胰腺β细胞的保护作用，并研究结构修饰如何影响这种小分子的活性、药代动力学和生物利用度。我们描述了一系列含有两亲性乙二醇 (PEG) 链的 AdipoRon 类似物。其中，AdipoRonPEG5 在胰岛素缺乏和高脂饮食 (HFD) 条件下，能在小鼠身上引发多种效应。虽然 AdipoRon 和 AdipoRonPEG5 都能显著减轻棕榈酸诱导的 INS-1 细胞脂毒性，但只有 AdipoRonPEG5 的处理能使细胞毒性神经酰胺显著减少。在体内实验中，AdipoRonPEG5 可大幅降低胰腺、肝脏和血清中的神经酰胺种类，同时相应的鞘氨醇碱增加，并改善高脂饮食喂养小鼠的胰岛素敏感性。此外，对于链脲佐菌素 (STZ) 诱导的胰岛素缺乏型脂联素基因敲除小鼠，AdipoRon PEG5 处理也能减轻其高血糖症状。我们的研究表明，与 AdipoRon 相比，AdipoRonPEG5 在降低高脂饮食喂养小鼠肝脏中的神经酰胺和二氢神经酰胺方面更为有效，这与它在体外 INS-1 细胞中激活神经酰胺酶的强效活性相符。此外，这些结果表明，与 AdipoRon 相比，AdipoRonPEG5 的有益效果部分可归因于药代动力学的改善，这意味着进一步的衍生化可能会提高亲和力和组织特异性靶向性。

研究用设备：LCMS-8050



药物处理后，细胞中二氢神经酰胺和神经酰胺水平的变化图

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022227521000778>

2.13 三七皂苷与阿司匹林联用通过调节花生四烯酸代谢增强血小板抑制作用并减轻胃损伤



Combination of *Panax notoginseng* saponins and aspirin potentiates platelet inhibition with alleviated gastric injury via modulating arachidonic acid metabolism

Wenting Wang^{a,b}, Lin Yang^a, Lei Song^a, Ming Guo^a, Changkun Li^c, Bin Yang^d, Mingming Wang^a, Na Kou^a, Jie Gao^a, Hua Qu^a, Yan Ma^c, Mei Xue^{a,*}, Dazhuo Shi^{a,*}

研究单位：

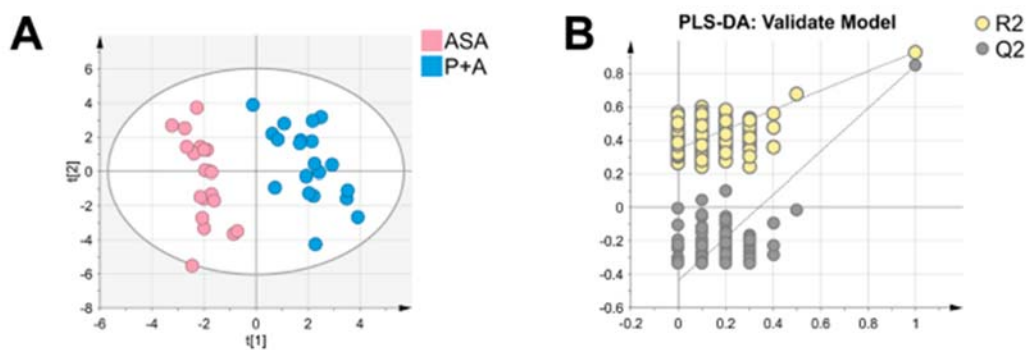
中国中医科学院西苑医院，国家中医心血管病临床医学研究中心
杭州红十字会医院
岛津（中国）有限公司北京分公司，等

摘要：阿司匹林（ASA）治疗后出现的高血小板反应性和胃黏膜损伤与患者依从性差以及心血管事件风险增加相关。在中国，除抗血小板药物外，三七皂苷（PNS）已广泛用于冠心病（CHD）的治疗。然而，PNS联合ASA对血小板活化和胃损伤的联合作用及潜在机制仍不明确。本研究旨在探究PNS与ASA的联合效应，并通过脂质组学分析，从花生四烯酸（AA）代谢途径探究其潜在机制。

在一项随机、评估者盲法试验中，42例稳定型冠心病（SCHD）合并慢性胃炎患者被随机分为两组，分别接受ASA治疗（n=21）或PNS+ASA联合治疗（n=21），疗程为2个月。与单用ASA相比，PNS+ASA进一步抑制了CD62p表达、GPIIb-IIIa激活及血小板聚集，并提高了血小板抑制率。与单用ASA相比，PNS+ASA抑制了血小板环氧合酶（COX）-1的活性，减少了血小板中AA/COX-1途径下游氧化脂质TXB₂、PGD₂、PGE₂、11-HETE的生成。消化不良严重程度评估（SODA）结果显示，与ASA组相比，PNS+ASA组患者的消化不良症状有所缓解，这可能与胃泌素和胃动素分泌增加有关。对心肌梗死大鼠的体内研究表明，PNS减轻了ASA诱导的胃黏膜损伤，这与PNS+ASA联合用药相比单用ASA，显著提高了胃中AA/PG途径产生的6,15-二酮-13,14-二氢-前列腺素（PG）F_{1α}、13,14-二氢-15-酮-PGE₂和PGE₂水平有关。

总之，本研究表明，PNS与ASA联合使用，通过血小板中的AA/COX-1/TXB₂途径增强了ASA的抗血小板作用，并通过胃黏膜中的AA/PG途径减轻了ASA相关的胃损伤。

研究用设备：LCMS-8050



PLS-两组 PLS-DA 和得分图 (显示 PNS 与 ASA 联用导致人体血小板脂质谱发生显著改变)

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370633/>

2.14 改进的高效液相色谱串联质谱法用于测定儿科血浆中英夫利昔单抗含量及其在治疗药物监测中的应用

Received: 12 March 2024 | Revised: 20 May 2024 | Accepted: 17 June 2024

DOI: 10.1002/rcm.9865

RESEARCH ARTICLE

Rapid Communications in Mass Spectrometry WILEY

Improved high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for quantification of infliximab in pediatric plasma and its application in therapeutic drug monitoring

Boran Yu¹ | Siyao Jin¹ | Jiaqi Han¹ | Xiaona Li² | Jiamin Xu² | Ning Sun¹ | Liang Sun³ | Xiaoling Wang¹ | Libo Zhao^{1,2} 

研究单位：

首都医科大学附属北京儿童医院药学部国家儿童医学中心

北京大学第三医院药学部

岛津（中国）有限公司 北京分公司

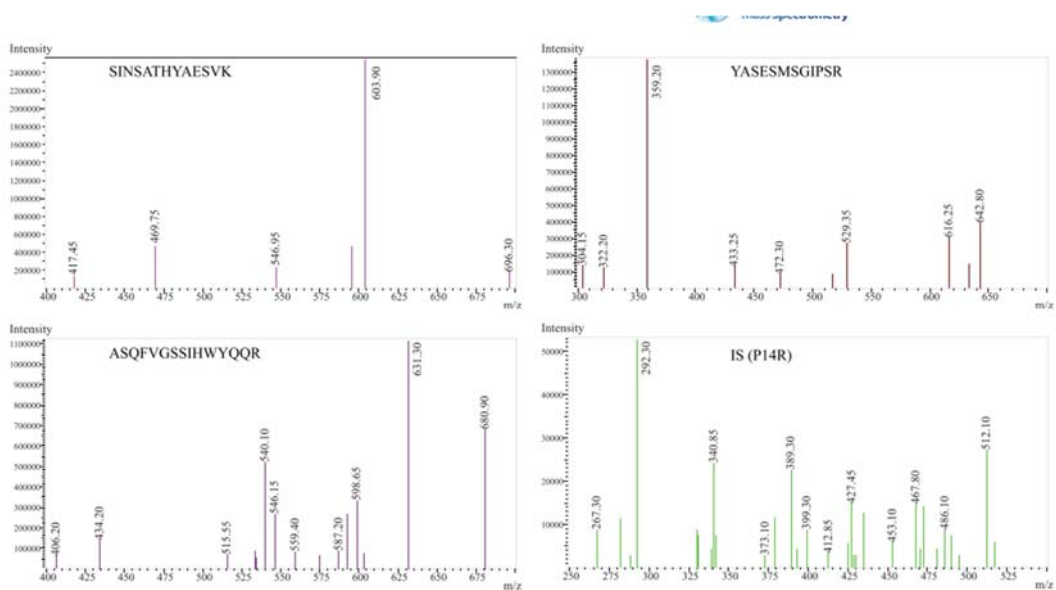
摘要：理论依据：英夫利昔单抗（IFX）用于免疫介导疾病的治疗时，因个体差异显著及相关临床无应答情况而受到限制，这凸显了治疗药物监测（TDM）的重要性。由于存在交叉反应、线性范围有限以及成本高昂等问题，先前报道的方法在临床应用中受到局限。在此，我们开发了一种改进的高效液相色谱串联质谱（HPLC-MS/MS）方法来解决这些问题。

方法：本研究开发了一种改进的生物分析 HPLC-MS/MS 方法，该方法结合了纳米表面和分子取向限制的蛋白水解技术。选用市售化合物 P14R 作为内标。此方法所需试剂量更少，并经过了全面验证。经验证的方法应用于儿科炎症性肠病（IBD）的治疗药物监测。

结果：使用 Shim-pack GISS-HP C18 无金属色谱柱（3 μm，2.1×100 mm）进行色谱分离，流动相为含 0.1%甲酸的水和乙腈，以 0.4 mL/min 的流速进行梯度洗脱。采用电喷雾电离（ESI）和正离子模式下的多反应监测进行检测和定量。对该方法的选择性、线性、准确度、精密性、回收率、基质效应和稳定性进行了验证。该方法的线性动态范围为 0.3-100 μg/mL，日内和日间精密性以及相对误差均低于 15%。回收率为 87.28%-89.72%，基质效应为 41.98%-67.17%，内标可有效补偿基质效应。使用该验证方法对来自 24 名儿科 IBD 患者的 32 份样本进行分析，仅 46.9% 的样本达到了报道的目标谷浓度。

结论：本研究开发了一种改进的 HPLC-MS/MS 方法，用于定量测定人血浆中 IFX 的浓度。该方法准确、可靠且成本效益高，经验证后用于临床样本分析。结果证实了 IFX 治疗药物监测的重要性以及该改进方法的临床应用前景。

研究用设备：LCMS-8060NX



SINSATHYAESVK、YASEMSGIPSR、ASQFVGSSIHWHYQQR 及内标质谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38982886/>

2.15 一种经过全面验证的用于定量检测非小细胞肺癌患者血浆样本中贝伐珠单抗的液相色谱-串联质谱法及其在治疗药物监测中的意义



ONCOLOGY LETTERS 27: 223, 2024

A fully validated LC-MS/MS method for quantifying bevacizumab in plasma samples from patients with NSCLC and its implications in therapeutic drug monitoring

BO LI¹, MENG YANG², XIAOXUE WANG¹, WENQIAN CHEN¹, HONGKAI LU³, GUAN WANG⁴, LIANG SUN⁵, XIAOYANG LIU⁶, XIANBO ZUO¹, PENGMEI LI¹, LIHONG LIU^{1*} and XIANGLIN ZHANG^{1*}

研究单位：

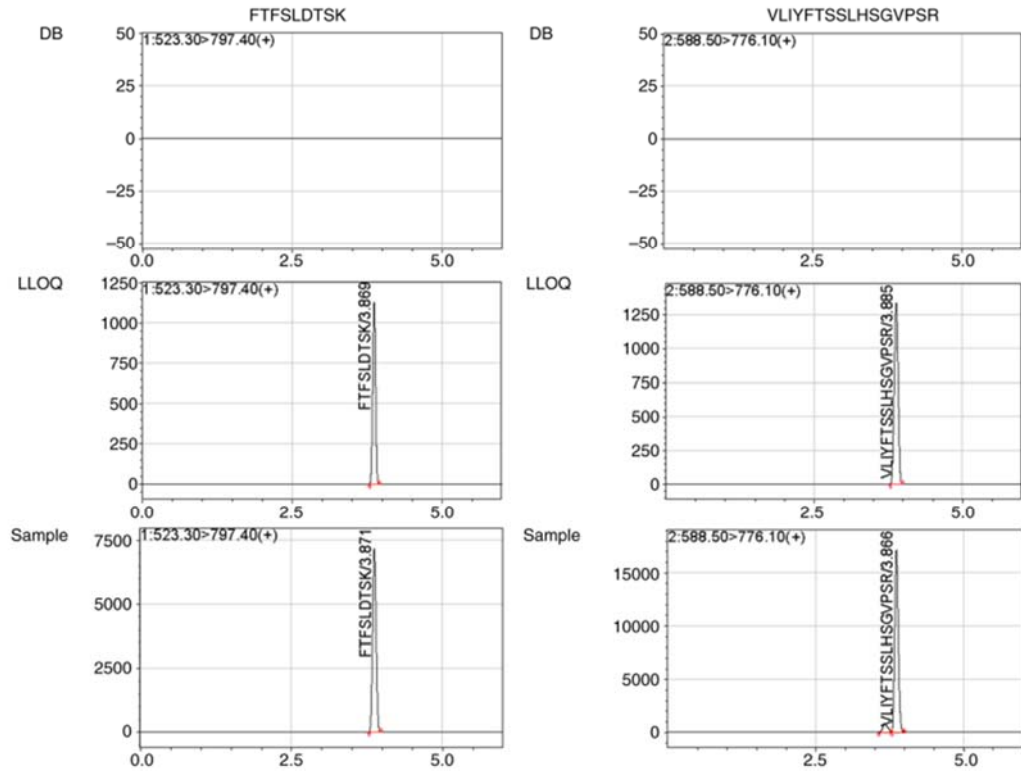
中日友好医院药学部

国家呼吸医学中心，呼吸健康与重大疾病国家重点实验室，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，中国医学科学院呼吸病学研究院，中日友好医院呼吸与危重症医学科、呼吸中心

岛津（中国）有限公司分析计测事业部，等

摘要：鉴于贝伐珠单抗在多种不同癌症联合药物治疗中的使用日益增多，有必要进行治疗药物监测，以分析药物谷浓度与治疗效果及不良反应之间可能存在的相关性。于是，我们开发并验证了一种超高效液相色谱串联质谱法，用于测定人血浆样本中的贝伐珠单抗水平。色谱分离在岛津 InertSustainBio C18 HP 色谱柱上进行，随后使用配备电喷雾离子源的岛津 8050CL 三重四极杆质谱仪在正离子模式下进行质谱分析。利用 Skyline 软件，为每个替代肽段总共选择了三个多反应监测离子对，其中“FTFSLDTSK”用作定量肽段，而“VLIYFTSSLHSGVPSR”和“STAYLQMNSLR”被指定为验证肽段。然后对该分析方法进行了全面验证，计算了特异性、线性、定量下限、准确度、精密度、稳定性、基质效应和回收率。该方法在人血浆中贝伐珠单抗浓度范围为 5 - 400 $\mu\text{g/ml}$ 时具有线性关系。随后，招募了 8 名非小细胞肺癌（NSCLC）患者，在三个治疗周期内注射贝伐珠单抗，以分析其稳态谷浓度及差异。总之，本研究结果表明，在非小细胞肺癌患者的治疗过程中，可以对贝伐珠单抗进行监测。

研究用设备：LCMS-8050CL



代表性的肽段 MRM 谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38590311/>

2.16 肠道微生物群对巯基嘌呤肠道毒性和药代动力学的调节作用

Biomedicine & Pharmacotherapy 177 (2024) 116975



Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bioph



Modulation of mercaptopurine intestinal toxicity and pharmacokinetics by gut microbiota

Jiamin Xu ^{a,b,1}, Jiaqi Han ^{a,1}, Siyao Jin ^a, Boran Yu ^a, Xiaona Li ^b, Xiangyu Ma ^a, Liang Sun ^c, Changkun Li ^c, Libo Zhao ^{a,b,*}, Xin Ni ^{a,**}

研究单位：

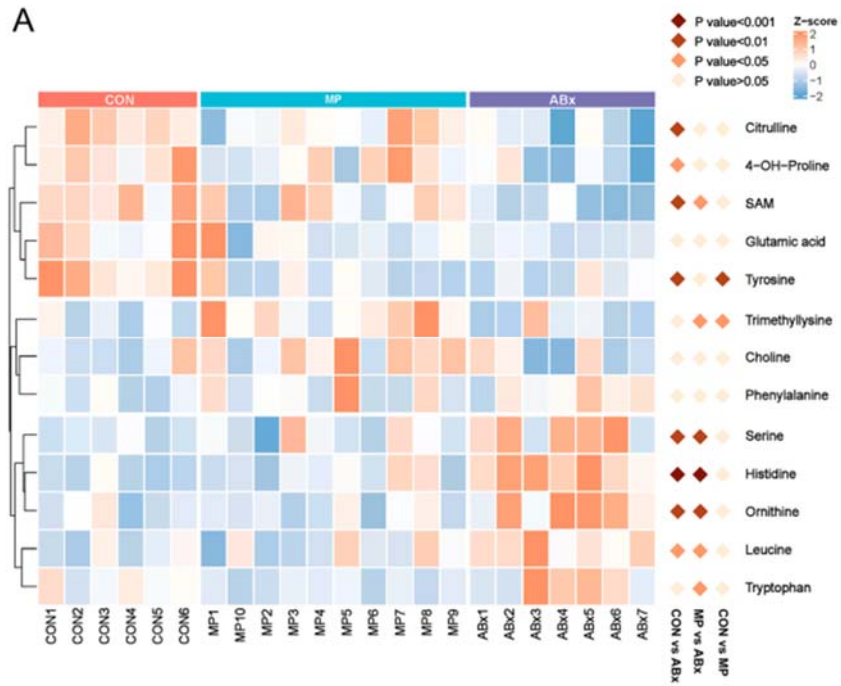
首都医科大学附属北京儿童医院药学部

北京大学第三医院药学部

岛津企业管理（中国）有限公司

摘要：肠道微生物群与巯基嘌呤（6-MP）之间的相互作用尚未得到广泛研究，而 6-MP 是用于治疗儿童急性淋巴细胞白血病（ALL）的一种关键药物。在此，我们揭示了比格犬和小鼠在接受 2 周 6-MP 治疗后，肠道微生物群发生显著扰动，功能预测显示短链脂肪（SCFAs）生成受损且氨基酸合成改变。血浆靶向代谢组学分析也显示氨基酸发生变化。此外，粪便的靶向代谢组学分析表明氨基酸和短链脂肪酸有所改变。再者，使用广谱抗生素清除肠道微生物群加剧了氨基酸失衡，尤其导致 S-腺苷甲硫氨酸（SAM）浓度显著下降。重要的是，肠道微生物群的耗竭加剧了 6-MP 对小肠的损伤，导致肠道通透性增加。考虑到毒性与 6-MP 代谢物之间的关系，我们在伪无菌大鼠中进行了药代动力学研究，以证实肠道微生物群的耗竭改变了 6-MP 的甲基化代谢物。具体而言，二级甲基化代谢物甲基硫代肌苷（MeTINs）的浓度与关键甲基供体 SAM 呈负相关。此外，我们观察到粪便和血浆中，嗜胆菌属（Alistipes）与 SAM 水平之间存在强相关性。总之，我们的研究表明，6-MP 会破坏肠道微生物群，而肠道微生物群的耗竭会加剧 6-MP 诱导的肠道毒性。此外，源自微生物群的 SAM 在影响血浆 SAM 和 6-MP 甲基化方面起着关键作用。这些发现强调了理解肠道微生物群在 6-MP 代谢和毒性中作用的重要性。

研究用设备：LCMS-8050CL



与使用抗生素（ABx）处理的小鼠相比，6-MP 治疗后血浆中差异氨基酸的热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38925017/>

第 3 章 临床组学研究

3.1 探究 2 型糖尿病患者中与动脉僵硬度相关的血浆代谢物

Katakami et al. *Cardiovasc Diabetol* (2020) 19:75
<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01057-w>

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Plasma metabolites associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes



Naoto Katakami^{1,2*}, Kazuo Omori¹, Naohiro Taya¹, Shoya Arakawa³, Mitsuyoshi Takahara^{1,4}, Taka-aki Matsuoka¹, Hiroshi Tsugawa⁵, Masahiro Furuno³, Takeshi Bamba⁶, Eiichiro Fukusaki³ and Ichihiro Shimomura¹

研究单位：

日本大阪大学医学部研究生院代谢医学系

日本大阪大学医学部研究生院代谢与动脉粥样硬化系

日本大阪大学工学研究科生物技术系生物资源工程实验室，等

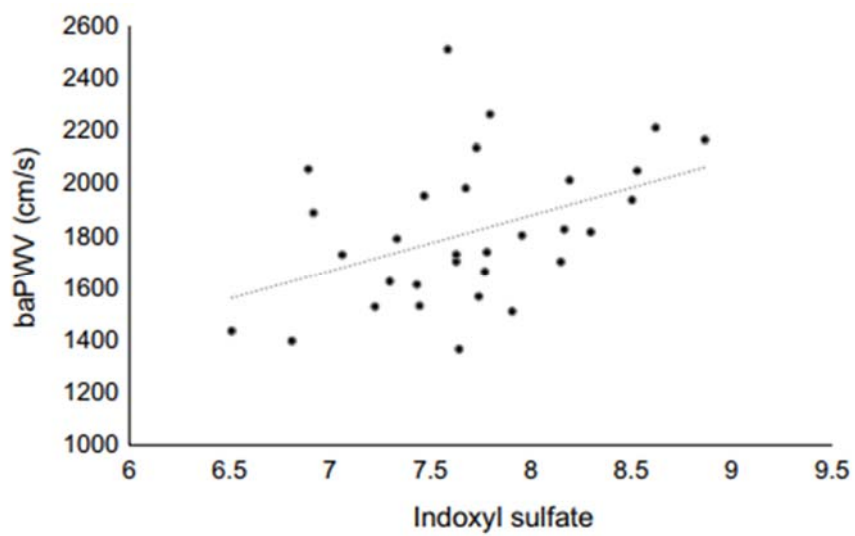
摘要：背景：尽管动脉僵硬度增加与传统的冠心病危险因素相关，但动脉僵硬度的危险因素和病理机制仍不明确。在本研究中，我们旨在确定 2 型糖尿病患者中与动脉僵硬度相关的血浆代谢物。

方法：我们将 209 例 2 型糖尿病患者的代谢组学数据作为第一个数据集进行筛选。为形成用于验证的第二个数据集，我们又纳入了 31 例 2 型糖尿病患者。对空腹血浆样本进行了气相色谱-质谱联用的非靶向代谢组分析，并测量了肱-踝脉搏波速度（baPWV）。

结果：共检测到 65 种已注释的代谢物。在筛选数据集中，baPWV 与硫酸吲哚酚血浆水平（ $r=0.226$, $p=0.001$ ）、甘露醇（ $r=0.178$, $p=0.010$ ）、内消旋赤藓醇（ $r=0.234$, $p=0.001$ ）和焦谷氨酸（ $r=0.182$, $p=0.008$ ）之间存在统计学显著关联。多变量回归分析显示，即使在修正传统冠心病危险因素后，内消旋赤藓醇血浆水平与 baPWV 显著相关（ $\beta=0.163$, $p=0.025$ ），硫酸吲哚酚血浆水平与 baPWV 边缘相关（ $\beta=0.124$, $p=0.076$ ）。在独立验证数据集中，baPWV 与硫酸吲哚酚血浆水平存在统计学显著关联（ $r=0.430$, $p=0.016$ ）。然而，baPWV 与其他三种代谢物血浆水平之间的显著关联未得到证实。

结论/解读：在日本 2 型糖尿病患者中，硫酸吲哚酚血浆水平与动脉僵硬度相关。尽管甘露醇、内消旋赤藓醇和焦谷氨酸的血浆水平也与动脉僵硬度相关，但仍需进一步研究来验证这些结果。

研究用设备：GCMS-TQ8040



硫酸吲哚酚血浆水平与肱-踝脉搏波速度（baPWV）之间的相关关系图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527273/>

3.2 中药大建中汤干预结肠癌患者腹腔镜结肠切除术后胃肠道症状的前瞻性随机对照研究

Biomedicine & Pharmacotherapy 141 (2021) 111887



Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopha



Effect of herbal medicine daikenchuto on gastrointestinal symptoms following laparoscopic colectomy in patients with colon cancer: A prospective randomized study

Keita Hanada^{a,1}, Toshiaki Wada^{b,1}, Kenji Kawada^{a,*}, Nobuaki Hoshino^a, Michio Okamoto^a, Wataru Hirata^a, Rei Mizuno^c, Yoshiro Itatani^a, Susumu Inamoto^d, Ryo Takahashi^e, Mami Yoshitomi^f, Takeshi Watanabe^g, Koya Hida^a, Kazutaka Obama^a, Yoshiharu Sakai^d

^a Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

研究单位：

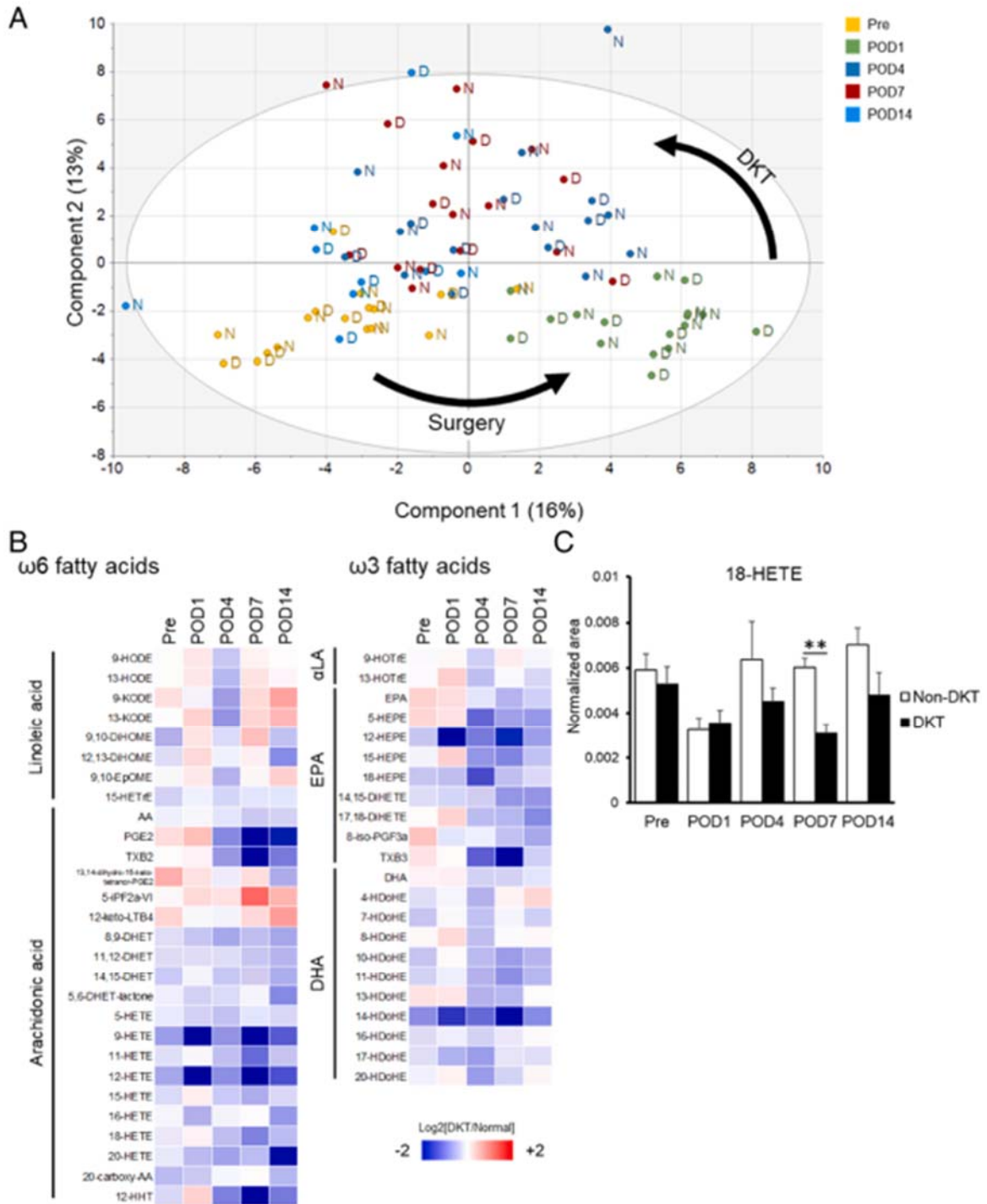
日本京都大学医学研究生院外科

日本大阪近畿大学医学院外科

日本京都宇治德洲会医疗中心外科，等

摘要：我们开展了一项前瞻性随机研究，以探究大建中汤（DKT）对左侧结肠癌患者腹腔镜结肠切除术后腹部症状的影响。术后第 1 天出现腹痛或腹胀的患者被随机分为 DKT 组和非 DKT 组。主要终点为对腹痛、腹胀及生活质量的评估。代谢组和肠道微生物组分析作为次要终点。共有 17 名患者入组：DKT 组 8 例，非 DKT 组 9 例。两组在主要终点和术后不良事件方面无显著差异。代谢组和肠道微生物组分析显示，与花生四烯酸级联反应相关的血浆脂质介质水平在 DKT 组低于非 DKT 组，沙雷氏菌属和嗜胆菌属的相对丰度在 DKT 组也低于非 DKT 组。服用大建中汤并不能改善腹腔镜结肠切除术后的腹部症状。大建中汤对代谢物和肠道微生物组的影响还需进一步研究。

研究用设备：LCMS-8050、GCMS-TQ8040



围手术期接受或未接受大建中汤（DKT）治疗患者的血浆代谢组分析图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237597/>

3.3 基于多组学分析溶血磷脂酸与脑脊液生物标志物及阿尔茨海默病病情进展的关联

Ahmad et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2020) 12:124
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00680-9>

Alzheimer's
Research & Therapy

RESEARCH

Open Access

Association of lysophosphatidic acids with cerebrospinal fluid biomarkers and progression to Alzheimer's disease



Shahzad Ahmad^{1*}, Adelina Orellana^{2,3}, Isabelle Kohler⁴, Lutz Frölich⁵, Itziar de Rojas^{2,3}, Silvia Gil^{2,3}, Mercè Boada^{2,3}, Isabel Hernández^{2,3}, Lucrezia Hausner^{5,6}, Margot H. M. Bakker⁷, Alfredo Cabrera-Socorro⁸, Najaf Amin¹, Alfredo Ramírez^{9,10}, Agustín Ruiz^{2,3}, Thomas Hankemeier^{1,4††} and Cornelia M. Van Duijn^{1,11††}

研究单位：

荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯医学中心流行病学系

西班牙巴塞罗那国际大学加泰罗尼亚神经科学应用研究所 Fundació ACE 研究中心及记忆诊所

西班牙马德里卡洛斯三世健康研究所神经退行性疾病生物医学研究网络中心，等

摘要：背景：溶血磷脂酸 (LPAs) 是一类具有生物活性的信号磷脂，与阿尔茨海默病 (AD) 存在关联。但 LPAs 是否与 AD 的病理过程以及从轻度认知障碍 (MCI) 向 AD 的进展相关，在很大程度上仍未明确。

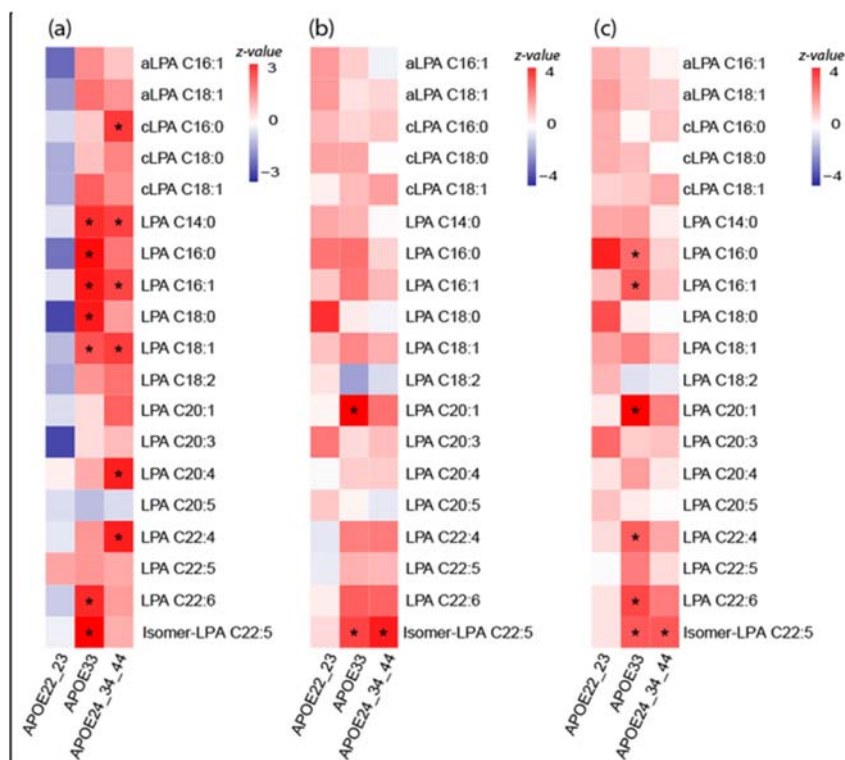
方法：本研究针对来自两个独立队列的 182 名 MCI 患者的脑脊液 (CSF) 和血浆样本展开。我们运用液相色谱-质谱法对 LPA 衍生的代谢物进行分析。全面评估 LPAs 与 AD 的脑脊液生物标志物 ($A\beta$ -42、磷酸化 tau 蛋白 (p-tau) 和总 tau 蛋白水平) 之间的关联，并按 APOE 基因型进行分层分析，同时评估 LPAs 与 MCI 向 AD 进展之间的关系。

结果：五种 LPAs (C16:0、C16:1、C22:4、C22:6 以及异构体 LPA C22:5) 与 AD 的脑脊液生物标志物 ($A\beta$ -42、p-tau 和总 tau 蛋白) 呈现出显著的正相关关系，而 LPA C14:0 和 C20:1 仅与 $A\beta$ -42 相关，烷基 LPA C18:1 和 LPA C20:1 与 tau 病理生物标志物相关。仅在 APOE ϵ 4 携带者中发现，环化 LPA C16:0 以及两种 LPAs (C20:4、C22:4) 与 $A\beta$ -42 水平存在关联。此外，LPA C16:0 和 C16:1 也与 MCI 向 AD 痴呆的进展相关，但该结果在另一个独立队列中未得到重现。

结论：我们的研究表明，LPAs 可能参与了 AD 的早期发病机制。未来还需进一步研究，

以确定 LPAs 在 AD 病理过程中是发挥上游作用，还是作为神经退行性变的下游标志物。

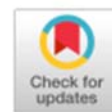
研究用设备：LCMS-8050



基于 APOE 分层的代谢物与脑脊液中 A β -42 的分析热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008436/>

3.4 腹腔镜袖状胃切除术后粪便胆汁酸、肠道微生物组成及多样性改变的研究



Original article

Alteration in faecal bile acids, gut microbial composition and diversity after laparoscopic sleeve gastrectomy

T. Ikeda^{1,5}, M. Aida⁷, Y. Yoshida⁷, S. Matsumoto⁷, M. Tanaka², J. Nakayama², Y. Nagao¹, R. Nakata¹, E. Oki⁴, T. Akahoshi¹, S. Okano⁶, M. Nomura³, M. Hashizume¹ and Y. Maehara⁴

研究单位：

日本九州大学医院先进医学与创新技术融合科

日本九州大学研究生院农学部生物科学与生物技术系

日本九州大学医学科学研究生院医学与生物调节科学系，等

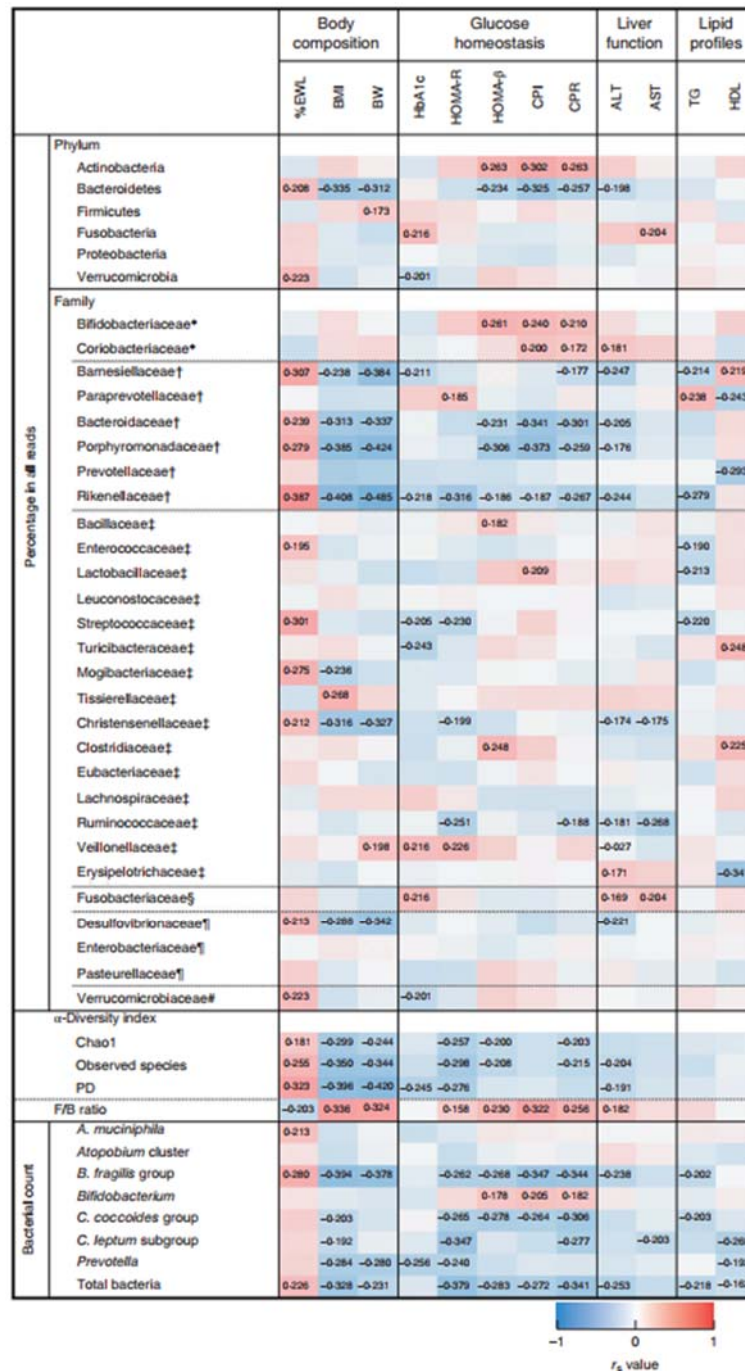
摘要：背景：腹腔镜袖状胃切除术（LSG）是治疗重度肥胖和 2 型糖尿病的一种成熟疗法。尽管肠道微生物群与 LSG 的疗效相关，但其潜在机制仍不明确。本研究旨在评估 LSG 对病态肥胖患者肠道微生物群和胆汁酸的影响。

方法：纳入拟行 LSG 的重度肥胖受试者，并随访至术后 6 个月。通过 16S 核糖体 RNA 测序、定量聚合酶链反应（PCR）和液相色谱-质谱联用技术，评估粪便中微生物群的组成、丰度以及胆汁酸情况。

结果：共纳入 28 例患者，平均（标准差）体重指数（BMI）为 44.2（6.6）kg/m²。这些患者在 LSG 术后 6 个月，超重体重减少了 53.2（19.0）%，代谢疾病有所改善，同时粪便微生物群落发生改变。 α 多样性增加以及特定分类群（如理研菌科和克里斯滕森菌科）的丰度上升，与粪便胆汁酸水平降低密切相关。这些变化与超重体重减少和代谢改变呈显著正相关。然而，患者术前（平均（标准差）每克粪便 10.26（0.36）log₁₀ 个细胞）和术后（每克粪便 10.39（0.29）log₁₀ 个细胞）的粪便细菌总数，均低于健康受试者（每克粪便 10.83（0.27）log₁₀ 个细胞）。

结论：LSG 与粪便胆汁酸减少、特定细菌分类群丰度增加及 α 多样性上升相关，这些可能有助于代谢变化。

研究用设备：LCMS-8050



腹腔镜袖状胃切除术前与术后粪便细菌组成、α多样性、粪便细菌数量及临床指标的斯皮尔曼等级相关热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432347/>

3.5 微生物组-代谢组学研究显示，速效救心丸可减轻与脂肪酸代谢相关的急性心肌梗死

Journal of Ethnopharmacology 312 (2023) 116529



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jethpharm



Microbiome-metabolome reveals that the Suxiao Jiuxin pill attenuates acute myocardial infarction associated with fatty acid metabolism

Jingyu Liao^{a,b}, Yuhao Zhang^c, Chi Ma^b, Gaosong Wu^{b,*}, Weidong Zhang^{a,b,d,**}

研究单位：

中国广东药科大学药学院

中国上海中医药大学交叉科学研究院

中国药科大学中药学院，等

摘要：民族药理学相关性：速效救心丸（SJP）是中国国家基本药物目录中的一种中成药，在临床上具有明确的心血管保护作用。然而，速效救心丸对心血管疾病保护作用的潜在机制尚未完全阐明，尤其是其与肠道微生物群的关系。

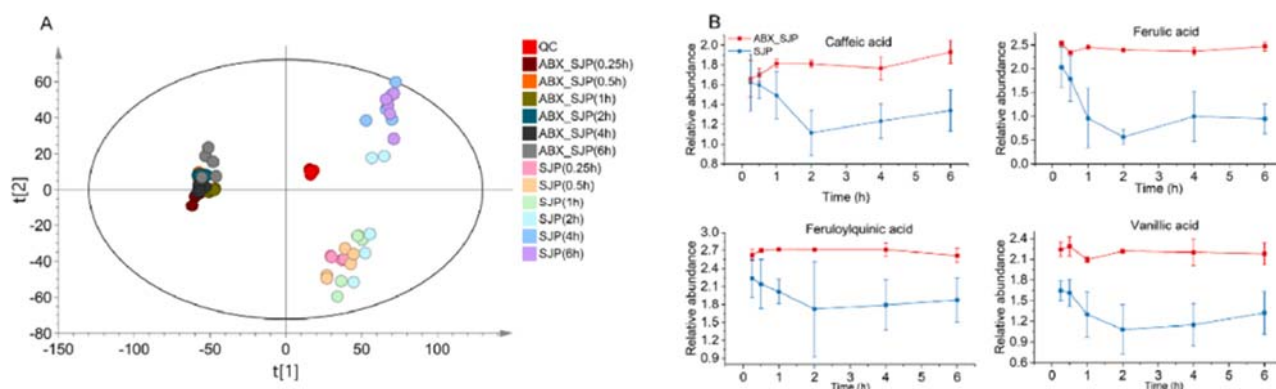
研究目的：本研究旨在通过整合肠道微生物组和代谢组，探究速效救心丸对异丙肾上腺素诱导的急性心肌梗死（AMI）的心脏保护作用。

方法：使用异丙肾上腺素建立急性心肌梗死大鼠模型。首先，研究抗生素（ABX）处理对速效救心丸主要成分在血液吸收和排泄方面的影响。其次，采用 16S rRNA 测序和非靶向代谢组学方法，探寻速效救心丸对急性心肌梗死大鼠肠道微生物群和宿主代谢的改善作用。最后，运用靶向代谢组学方法验证速效救心丸对急性心肌梗死大鼠宿主代谢的影响。

结果：结果表明，抗生素处理会影响速效救心丸主要活性成分在血液中的吸收和粪便中的排泄。同时，速效救心丸可恢复肠道微生物群的丰富度和多样性，多种肠道微生物（包括嗜盐球菌属、毛螺菌科和布劳特氏菌属）与脂肪酸显著相关。非靶向代谢组学还发现，速效救心丸能够恢复血清和盲肠内容物中多种脂肪酸代谢物的水平（ $p < 0.01$ ，差异倍数 $FC > 1.5$ 且变量重要性投影 $VIP > 1$ ）。靶向代谢组学进一步证实，血清、盲肠内容物和心脏样本中分别有 41 种、21 种和 39 种脂肪酸发生显著改变。有趣的是，这些脂肪酸属于类二十烷酸类，且速效救心丸可显著下调急性心肌梗死大鼠体内的这些类二十烷酸。

结论：本研究结果表明，速效救心丸可能通过重塑肠道微生物群和宿主脂肪酸代谢发挥其心脏保护作用。

研究用设备：GCMS-TQ8050



在抗生素（ABX）处理实验中对速效救心丸（SJP）成分的粪便和血清样本分析图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086873/>


3.6 一项靶向代谢组学研究：通过血浆中脂质和氨基酸的改变可区分精神分裂症患者与健康对照者

PCN Psychiatry and
Clinical Neurosciences

Check for updates

REGULAR ARTICLE

Alteration of lipids and amino acids in plasma distinguish schizophrenia patients from controls: A targeted metabolomics study

Yiyun Liu, PhD,^{1,2†} Xuemian Song, MD,^{1,3†} Xinyu Liu, PhD,^{4†} Juncai Pu, PhD,^{1,2} Siwen Gui, PhD,^{1,3} Shaohua Xu, MD,⁵ Lu Tian, MD,¹ Xiaogang Zhong, MD,¹ Libo Zhao, PhD,⁵ Haiyang Wang, PhD,¹ Lanxiang Liu, PhD,¹ Guowang Xu, PhD^{4*} and Peng Xie, MD ^{1,2*}

研究单位：

重庆医科大学附属第一医院国家卫生健康委脑功能疾病诊治重点实验室
重庆医科大学附属口腔医院精神心理疾病重点实验室
重庆医科大学超声医学工程国家重点实验室，等

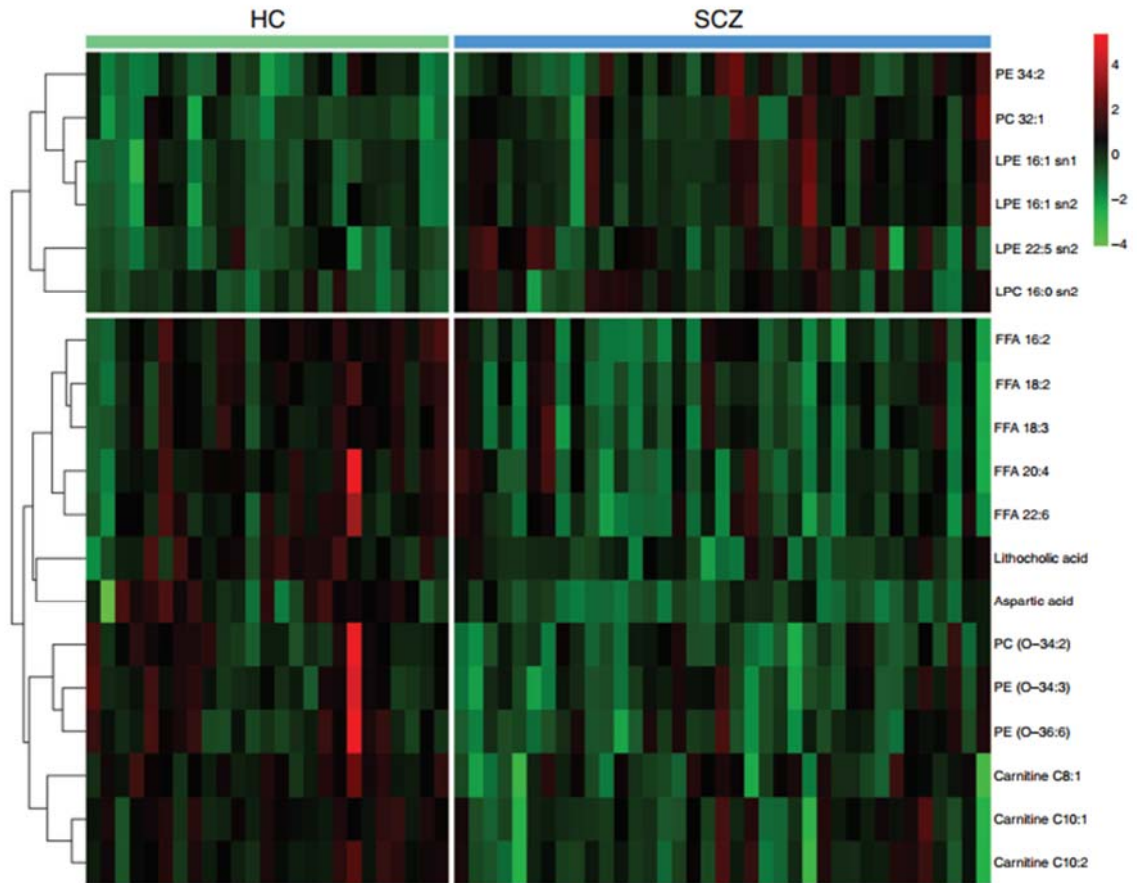
摘要：背景：精神分裂症（SCZ）是一种严重的精神障碍疾病。代谢物紊乱是精神分裂症患者发病的一个重要因素。在本研究中，我们旨在通过靶向代谢组学技术，识别出用于诊断精神分裂症的血浆脂质和氨基酸生物标志物。

方法：采用基于液相色谱/质谱（LC/MS）的多反应监测（MRM）代谢组学方法，对 76 名精神分裂症患者和 50 名匹配的对照者的血浆进行分析。共检测了 182 种靶向代谢物，其中包括 22 种氨基酸以及 160 种脂质或脂质相关代谢物。我们运用二元逻辑回归分析，来判断这些脂质和氨基酸生物标志物能否区分精神分裂症患者与对照者。通过受试者工作特征（ROC）曲线分析得到曲线下面积（AUC），以此评估生物标志物组合的诊断效能。

结果：我们发现精神分裂症患者与对照者之间，有 19 种代谢物的表达存在显著差异（错误发现率 <0.05 ），其中包括 1 种氨基酸和 18 种脂质或脂质相关代谢物。经二元逻辑回归筛选出的生物标志物组合，在未用药组（AUC=0.936）和所有精神分裂症患者（AUC=0.948）中均表现出良好的诊断效能，在已用药组中表现尤为突出（AUC= 0.963）。

结论：精神分裂症患者血浆中的脂质和氨基酸存在显著失调，这可以有效地将精神分裂症患者与对照者区分开来。基于液相色谱串联质谱（LC/MS/MS）的方法，为精神分裂症的客观诊断提供了可靠的数据。

研究用设备：LCMS-8050



19 种差异代谢物的热图

原文链接：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.13194>

3.7 基于多组学技术解析胆汁代谢组改变及其在胆胰恶性肿瘤早期诊断中的潜力研究

Clinica Chimica Acta 554 (2024) 117777



Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cca



Altered bile metabolome and its diagnostic potential for biliopancreatic malignancies

Fusheng Liu^{a,b,1}, Yingyi Liu^{a,b,1}, Xingyuan Hao^{a,b,1}, Bin Liu^{a,b}, Xuyun Yan^{a,b}, Anling Li^c, Ping Jiang^{a,b}, Weihua Huang^{d,*}, Song-Mei Liu^{c,*}, Yufeng Yuan^{a,b,c,*}

研究单位：

武汉大学中南医院肝胆胰外科

湖北省肝胆胰疾病微创诊疗临床医学研究中心

武汉大学中南医院检验科、基因诊断中心、临床检验医学教研室，等

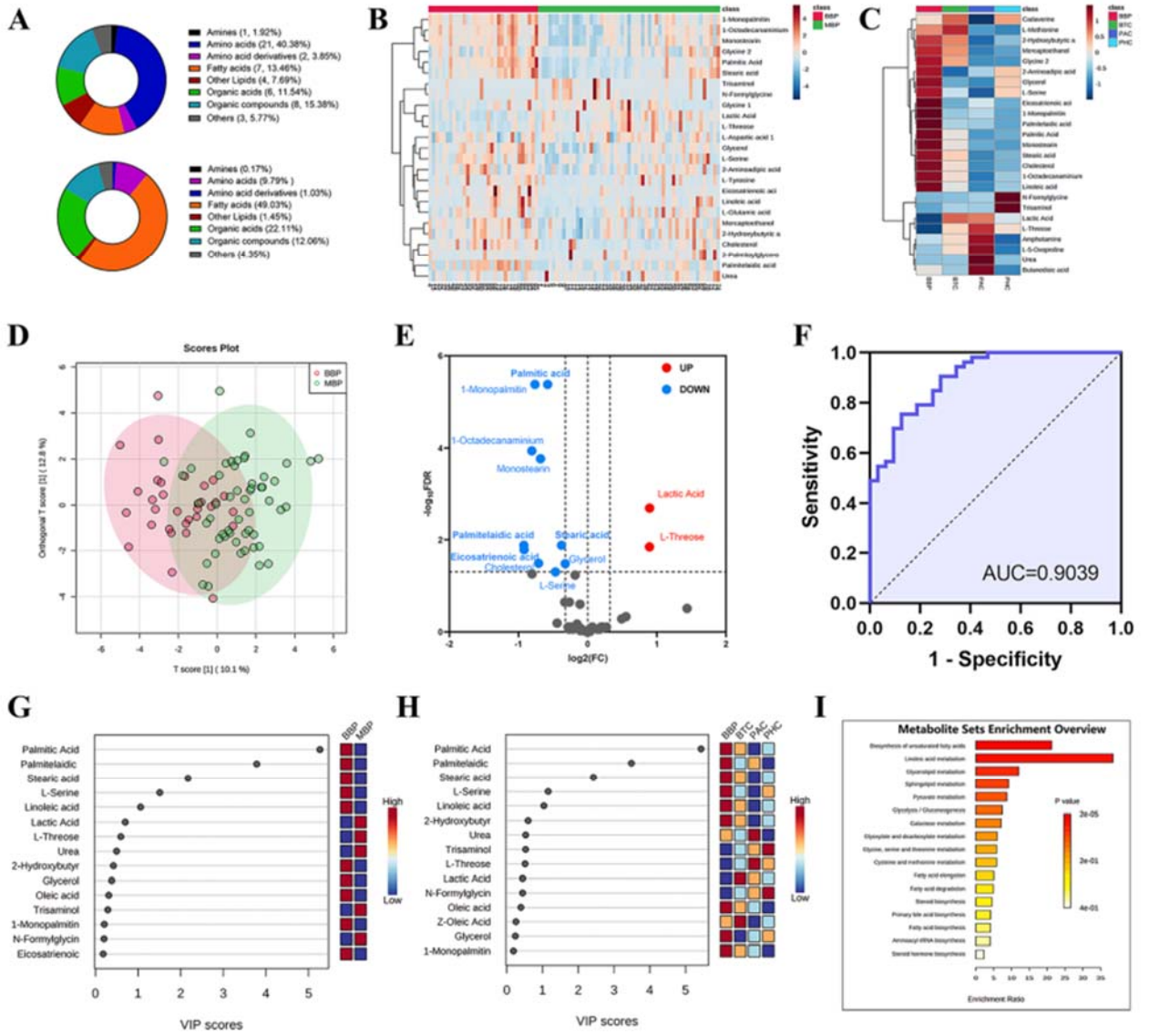
摘要：背景：由于病理取样困难，胆胰疾病良恶性的临床鉴别仍然颇具挑战。内镜逆行胰胆管造影术（ERCP）用于研究胆道疾病，可实现胆汁采集。本研究通过探索胆汁代谢组的变化，评估胆胰恶性肿瘤潜在的代谢改变，以及胆汁代谢组分析的诊断潜力。

方法：共从患者处收集了 264 份胆汁样本，将患者分为发现队列(n=85)和验证队列(n=179)。发现队列采用非靶向代谢组学分析，而验证队列采用靶向代谢组学分析，以进一步研究差异丰度代谢物。

结果：非靶向代谢组学分析显示，与胆胰恶性肿瘤相关的代谢变化主要发生在脂质代谢物中，其中脂肪酸代谢的改变最为显著。在发现队列中鉴定出的差异丰度代谢物主要富集于不饱和脂肪酸合成和亚麻酸合成途径。对验证队列中游离脂肪酸（FFA）代谢的分析表明，FFA 水平及相关指标证实了与胆胰恶性肿瘤相关的脂肪酸代谢异常。基于脂肪酸指标和临床检测结果构建的胆胰恶性肿瘤联合模型，提高了当前临床的诊断效能。随后，我们利用机器学习确定了胆胰恶性肿瘤的三种不同 FFA 代谢簇，生存分析显示这三个簇的预后结果存在显著差异。

结论：本研究基于胆汁样本发现了胆胰恶性肿瘤的代谢改变，这可能为胆胰恶性肿瘤的临床诊断和预后评估提供新的思路。

研究用设备：GCMS-TQ8040NX



胆汁样本中的非靶向代谢组图谱及差异代谢特征图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38220138/>

3.8 基于广靶血浆代谢组学对日本汉方药物麻苳汤在健康人体中的表型分析

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 164 (2019) 119–127



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba



Phenotyping analysis of the Japanese Kampo medicine maoto in healthy human subjects using wide-targeted plasma metabolomics



Hiroyuki Kitagawa^a, Katsuya Ohbuchi^{b,*}, Masaya Munekage^a, Kazune Fujisawa^a, Yasuhiro Kawanishi^a, Tsutomu Namikawa^a, Hiroataka Kushida^b, Takashi Matsumoto^b, Chika Shimobori^b, Akinori Nishi^b, Chiharu Sadakane^b, Junko Watanabe^b, Masahiro Yamamoto^b, Kazuhiro Hanazaki^a

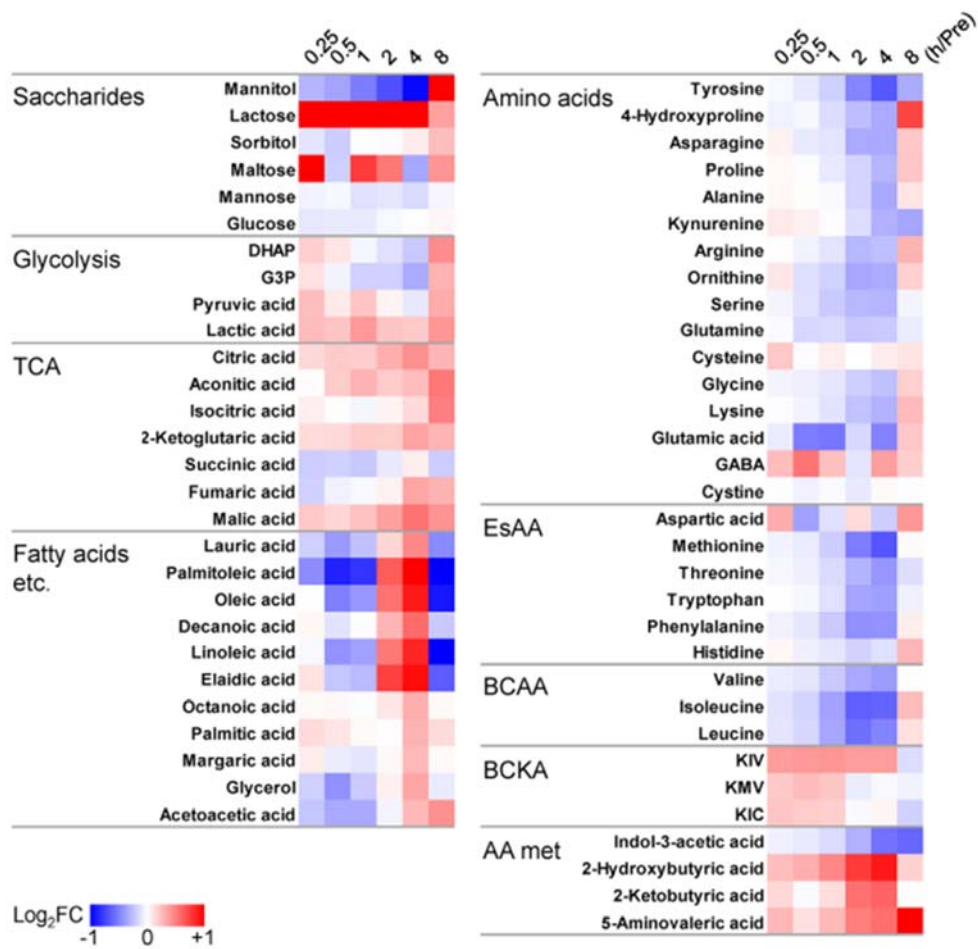
研究单位：

日本高知大学高知医学院外科

日本津村株式会社津村汉方研究实验室

摘要：传统草药（THM）含有大量化合物，这些化合物在全身发挥药理作用。利用组学技术进行全面的表型分析对于深入了解传统草药的特性至关重要。我们之前报道过，在大鼠感染模型中，日本汉方药物麻苳汤可改善类似流感的症状，并且代谢组分析显示其能动态改变血浆代谢物。本研究旨在通过在人体临床试验中应用广靶血浆代谢组学及对麻苳汤成分进行定量分析，来评估麻苳汤对血浆代谢物的影响。研究招募了 4 名健康受试者，在服用麻苳汤之前以及之后的 0.25、0.5、1、2、4 和 8 小时采集血浆样本，随后进行广靶代谢组学分析以及麻苳汤主要化学成分的定量分析。血浆代谢组分析显示，服用麻苳汤后，包括支链氨基酸（BCAAs）在内的必需氨基酸减少，而包括二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸在内的多种 ω -3 脂肪酸增加，这与之前在大鼠身上的研究结果一致。在体循环中鉴定出了麻苳汤中的 15 种主要化合物。最后，分析了血浆中内源性代谢物与麻苳汤化合物之间的相关性，结果表明血浆中支链氨基酸的减少可能是由麻苳汤中的麻黄碱引起的。本研究表明，对血浆中内源性和外源性代谢物进行代谢组学研究，有助于阐明传统草药的作用机制。

研究用设备：LCMS-8050



血浆中主要代谢物水平变化的热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368117/>

3.9 LimeMap: 脂质介质代谢途径综合图谱

ARTICLE OPEN



LimeMap: a comprehensive map of lipid mediator metabolic pathways

Akinori Nishi¹, Katsuya Ohbuchi¹, Noriko Kaifuchi¹, Chika Shimobori¹, Hiroataka Kushida¹, Masahiro Yamamoto¹, Yoshihiro Kita^{2,3}, Suzumi M. Tokuoka³, Ayako Yachie⁴, Yukiko Matsuoka⁴ and Hiroaki Kitano⁴

研究单位：

日本津村株式会社津村汉方研究实验室

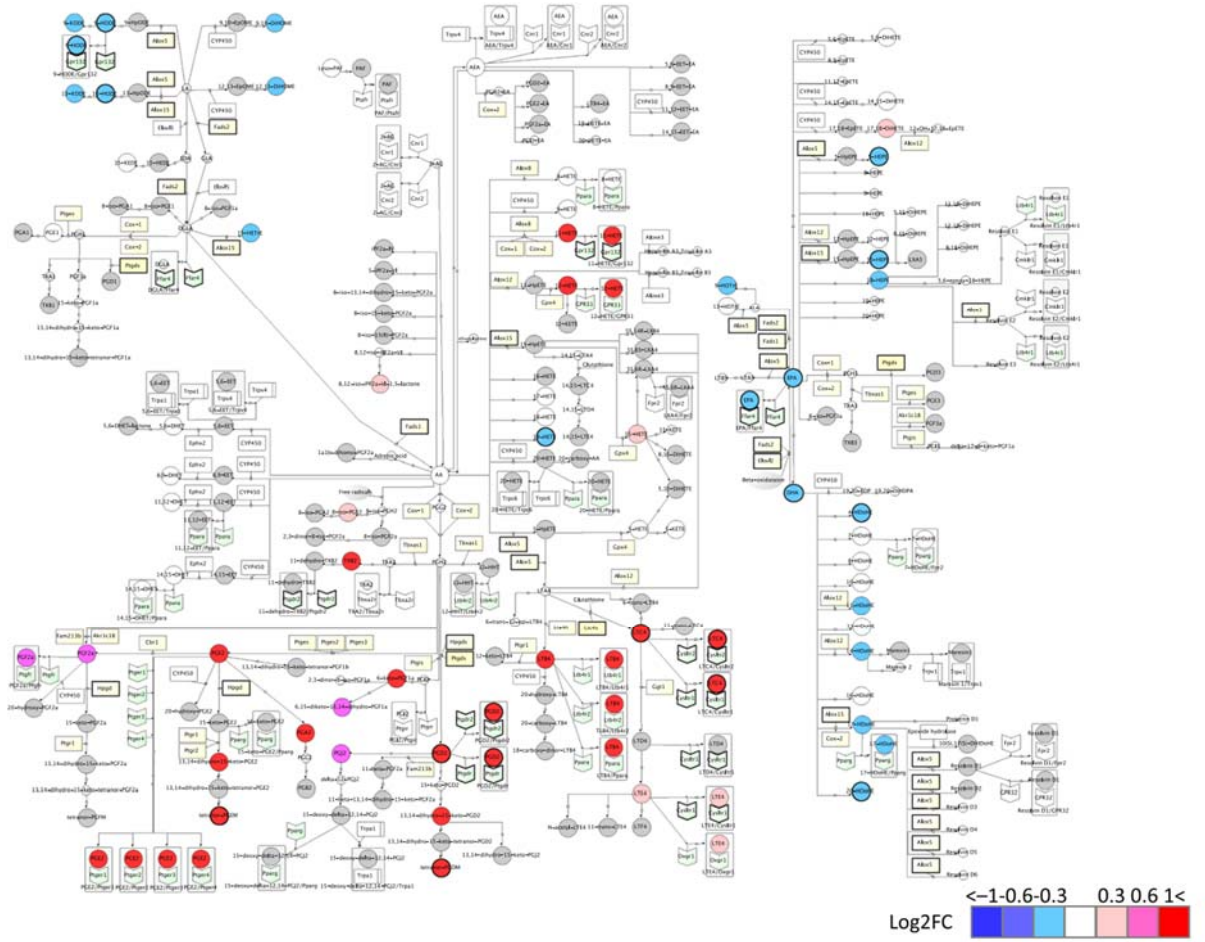
日本东京大学医学研究生院生命科学核心设施部

日本东京大学医学研究生院脂质组学部，等

摘要：脂质介质是多种生物学功能的主要影响因素，与疾病密切相关。近年来，脂质组学方法使得分析多种代谢物以及单个脂质介质之间的关联成为可能。这类系统性方法让我们能够识别具有生物学意义的关键变化。在此背景下，一个基于知识的脂质介质通路图将有助于直观呈现和理解这些因素间的整体相互作用。在此，我们构建了一个精确的脂质介质代谢途径图谱（LimeMap），以直观展示在各种疾病中动态变化的脂质介质的综合概况。我们聚焦于 ω -3 和 ω -6 脂肪酸代谢物及其各自的代谢途径，通过人工整理公共数据库及相关研究中的参考信息，构建了该图谱。最终，LimeMap 包含 282 个因子（222 种介质，以及 60 种酶、受体和离子通道）和源自 102 项相关研究的 279 个反应。用户将能够使用 CellDesigner 和 VANTED 软件修改该图谱，并直观展示特定用途的测量数据。我们期望 LimeMap 将有助于阐明脂质介质的综合功能关系和代谢途径。

研究用设备：LCMS-8050

(a)



对照组与聚肌胞苷酸 (polyI:C) 处理组之间脂质介质测量变化的通路图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504811/>

3.10 一项 TOFI_Asia 子研究：利用临床代谢组学液相色谱-质谱研究确定长期在-80°C 储存后用于统计建模的生物样本的完整性



Article

Utilising a Clinical Metabolomics LC-MS Study to Determine the Integrity of Biological Samples for Statistical Modelling after Long Term -80°C Storage: A TOFI_Asia Sub-Study

Aidan Joblin-Mills ^{1,2,*}, Zhanxuan E. Wu ^{1,2,3}, Ivana R. Sequeira-Bisson ^{2,4}, Jennifer L. Miles-Chan ^{2,4}, Sally D. Poppitt ^{2,4,5} and Karl Fraser ^{1,2}

研究单位：

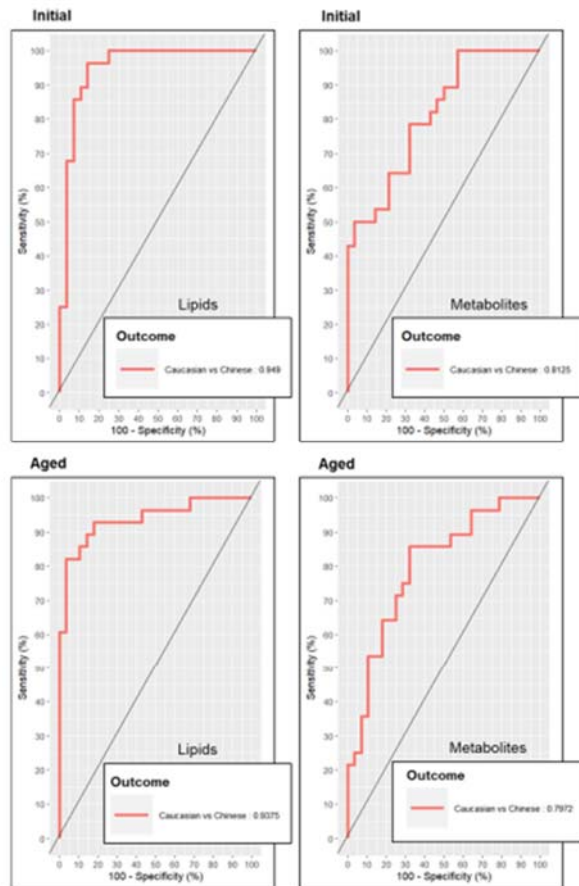
新西兰农业研究公司食品化学与结构团队

新西兰奥克兰高价值营养国家科学挑战赛团队

新西兰梅西大学食品与营养学院，等

摘要：脂质和代谢物的生物样本在-80°C长期储存多年后会发生降解。我们旨在确定相关的多变量模型是否也会受到影响。此前，我们实验室的 TOFI_Asia 代谢组学研究建立了与种族多样性相关的代谢风险多变量模型。因此，为了比较在-80°C储存多年后多变量模型的退化情况，我们从 TOFI_Asia 研究中选取了一部分储存时间较长 (≥ 5 年) 的血浆样本，通过非靶向液相色谱-质谱代谢组学进行重新分析。对欧洲白种人 ($n=28$) 和亚裔中国人 ($n=28$) 参与者的样本，通过对脂质和极性代谢物进行偏最小二乘判别分析 (PLS-DA) 来评估种族差异。结果显示，在-80°C储存 5 年之前 (初始) 和之后 (老化)，均能通过特征对参与者的种族进行明显区分。利用受试者工作特征曲线、稀疏偏最小二乘判别分析得出的混淆矩阵和预测错误率，相对于初始建模，老化后的极性代谢物模型在模型完整性上有明显降低。对老化血浆样本中的脂质进行种族建模仍能保持预测完整性，而相应的极性代谢物模型完整性则有所降低。我们的结果表明，研究人员在重新评估样本以进行多变量建模时，从极性代谢物而非脂质生成预测指标时，应考虑样本在-80°C的储存时间。

研究用设备：LCMS-9030



受试者工作特征曲线图（描绘了每种代谢组学模型对种族判别的预测准确性）

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38921448/>

3.11 通过多组学分析探索阿尔茨海默病神经影像学倡议队列中的血液代谢物生物标志物

scientific reports



OPEN Multiomics analysis to explore blood metabolite biomarkers in an Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort

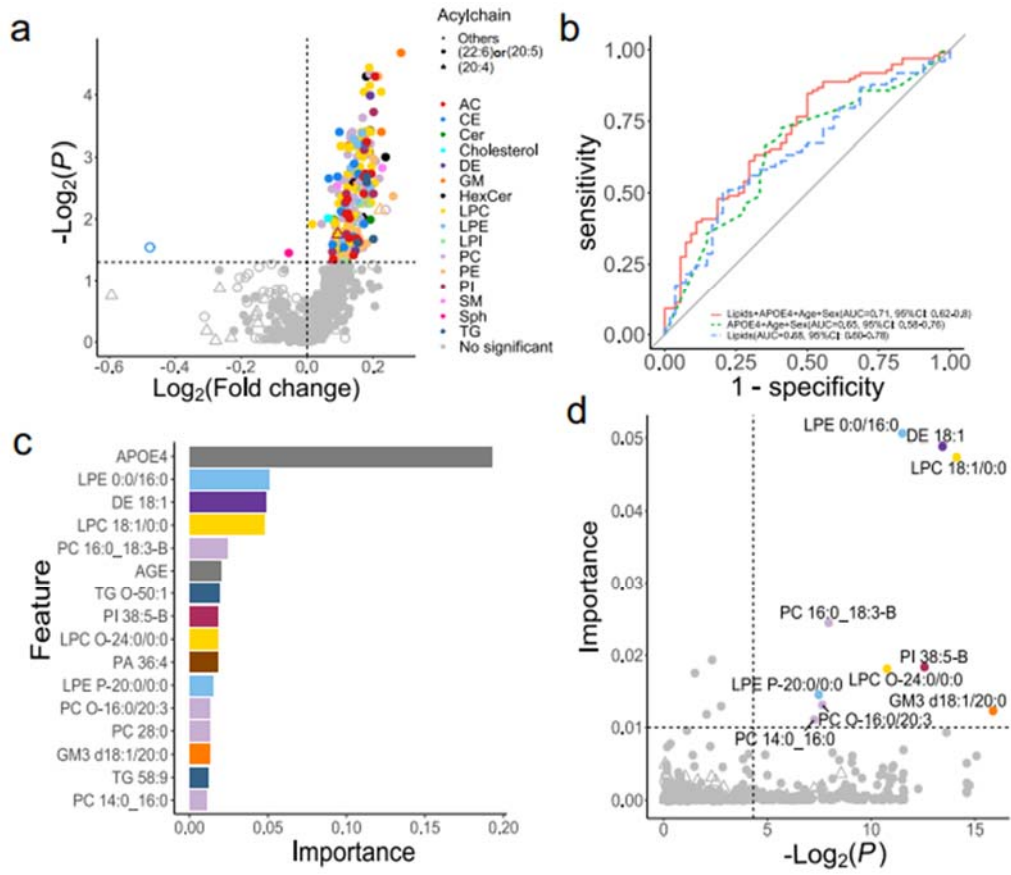
Takaki Oka¹, Yuki Matsuzawa¹, Momoka Tsuneyoshi², Yoshitaka Nakamura², Ken Aoshima^{3,4}, Hiroshi Tsugawa^{1,5,6,7}✉ & the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium*

研究单位：

日本东京农工大学生物技术与生命科学系
日本卫材株式会社人类生物学整合基金会
日本卫材株式会社微生物与宿主防御部门，等

摘要：阿尔茨海默病（AD）是一种常见的导致痴呆的神经退行性疾病。由于大脑功能障碍在临床症状出现前二十年就已开始，确定用于AD早期检测的生物标志物成为了迫切需求。为此，我们使用MS-DIAL软件，对纳入阿尔茨海默病神经影像学倡议（ADNI）队列的905名患者的非靶向代谢组质谱数据进行了重新分析，该数据包含39,108种独特生物分子的1,304,633个光谱。我们测定了93种亲水性代谢物的代谢谱。此外，我们整合了靶向脂质组学数据（来自1524名患者的4873个样本），以探索利用基线代谢组预测两年内被诊断为AD的患者的进展性轻度认知障碍（pMCI）的候选生物标志物。麦角硫因水平较低的患者，其AD进展率高出12%，具有统计学意义（ $P=0.012$ ，Wald检验）。此外，在AD患者中，神经节苷脂（GM3）增加和缩醛磷脂减少得到了证实，其中许多与载脂蛋白E多态性相关。溶血磷脂酰胆碱（18:1）和GM3 d18:1/20:0水平较高的患者，其AD进展率分别高出19%和17%（Wald检验： $P=3.9\times 10^{-8}$ 和 4.3×10^{-7} ）。在患有pMCI的患者中，棕榈酰胺、油酰胺、二酰甘油和醚脂在基线时也被确定为显著改变的代谢物。代谢物和基因组学数据的整合分析表明，结合代谢物和基因型信息可提高对AD进展的预测性能，这表明代谢组学对于补充基因组数据至关重要。总之，对多组学数据的重新分析为检测AD病理的早期发展以及部分理解与年龄相关的AD发病过程中的代谢变化提供了新的见解。

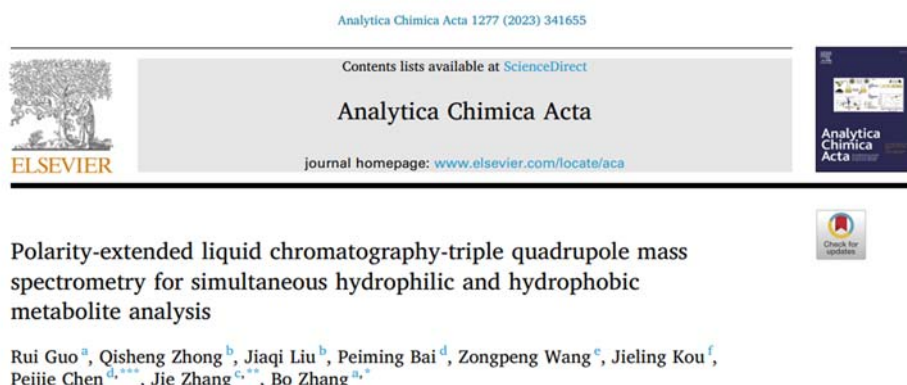
研究用设备：LCMS-9030



对进展性轻度认知障碍 (pMCI) 和稳定型轻度认知障碍 (sMCI) 之间发生变化的脂质分子含量检测

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41598-024-56837-1>

3.12 极性扩展液相色谱-三重四极杆质谱法用于同时进行亲水和疏水代谢物分析

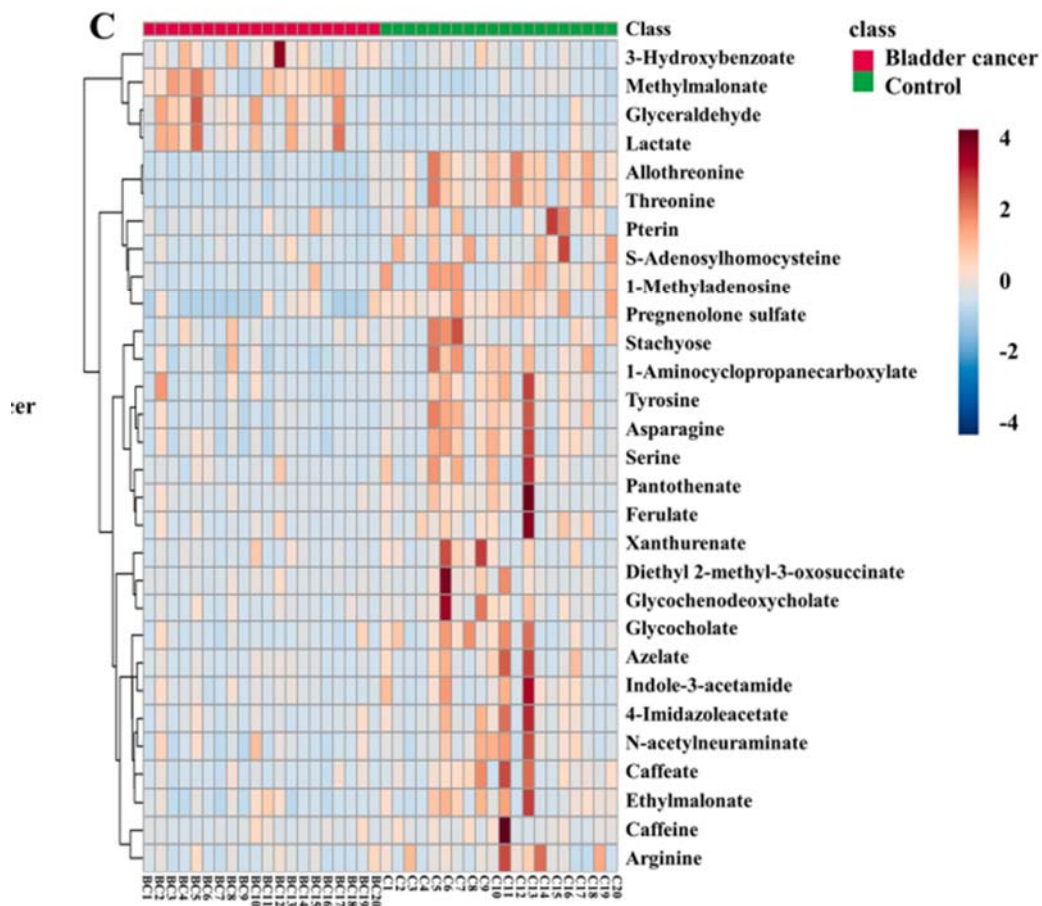


研究单位：

厦门大学化学化工学院，谱学分析与仪器教育部重点实验室
岛津企业管理（中国）有限公司广州分析中心分析测量仪器事业部
厦门大学公共卫生学院，分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室，等

摘要：尽管近年来已有多种代谢组学方法报道，但在单次分析中同时检测亲水性和疏水性代谢物仍是一项技术挑战。在本研究中，基于亲水相互作用液相色谱（HILIC）和反相液相色谱（RPLC）相结合的方式，开发了一种在线二维液相色谱/三重四极杆质谱法（2D-LC/TQMS），用于同时分析各种生物样品中的亲水性和疏水性代谢物。该方法能够测定 417 种具有重要生物学意义的代谢物（如氨基酸和肽、嘧啶、嘌呤、单糖、脂肪酸及其结合物、有机二元羧酸等），其 logP 值范围为 -10.3 至 21.9。这些代谢物涉及多种代谢途径（如嘌呤代谢、嘧啶代谢、酪氨酸代谢、半乳糖代谢、糖异生和三羧酸循环）。所开发的方法具有良好的日内和日间重现性（保留时间的相对标准偏差（RSD）< 2%，峰面积的 RSD < 30%）、良好的线性关系（ $R^2 > 0.9$ ）以及较宽的线性范围（0.0025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。使用不同的生物样品（即血浆、血清、尿液、粪便、精浆和肝脏）对该方法的适用性进行了测试，结果发现在所有生物样品中均能检测到 417 种代谢物中的 208 种相同代谢物。此外，该代谢组学方法还应用于膀胱癌患者尿液的病例对照研究，鉴定出 30 种差异代谢物，这些代谢物涉及碳水化合物和氨基酸代谢。

研究用设备：LCMS-8060NX



膀胱癌组与对照组差异代谢物的聚类热图分析

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37604610/>

第 4 章 生物标记物研究

4.1 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 信号通路调控小鼠中星形胶质细胞介导的神经血管耦合：对脑衰老的意义

GeroScience (2021) 43:901–911
<https://doi.org/10.1007/s11357-021-00350-0>

ORIGINAL ARTICLE



IGF1R signaling regulates astrocyte-mediated neurovascular coupling in mice: implications for brain aging

Stefano Tarantini · Priya Balasubramanian · Andriy Yabluchanskiy · Nicole M. Ashpole · Sreemathi Logan · Tamas Kiss · Anna Ungvari · Ádám Nyúl-Tóth · Michal L. Schwartzman · Zoltan Benyo · William E. Sonntag · Anna Csiszar · Zoltan Ungvari

研究单位：

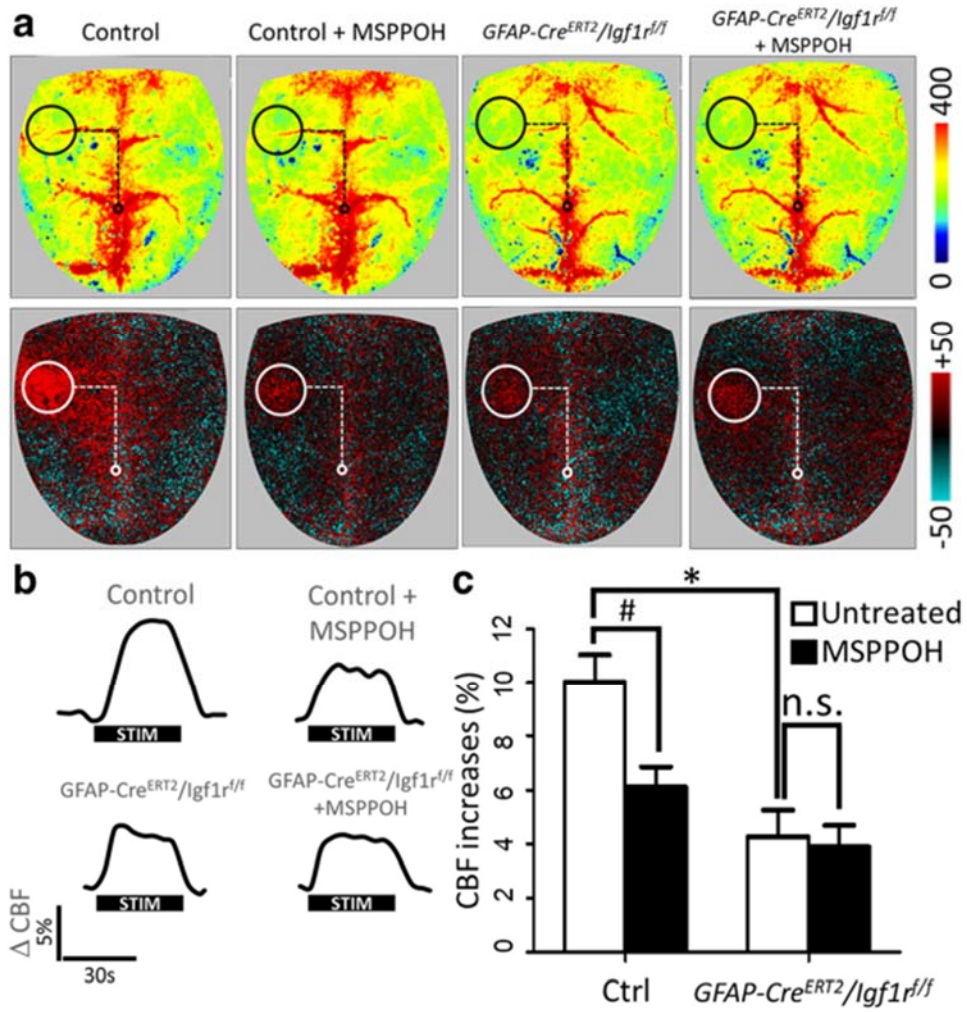
美国俄克拉何马大学健康科学中心生物化学与分子生物学系，俄克拉何马老年科学与健康脑衰老研究中心，老年科学国际培训项目

美国佩吉和查尔斯·斯蒂芬森癌症中心

美国俄克拉何马大学健康科学中心公共卫生学院健康促进科学系，等

摘要：衰老与循环中胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 显著缺乏相关，IGF-1 在血管性认知障碍 (VCI) 这一与衰老相关疾病的发病机制中具有重要作用。通过神经血管耦合 (NVC) 对局部脑血流进行实时调节的功能受损，是导致 VCI 的重要因素。以往研究已证实循环中 IGF-1 缺乏与神经血管功能障碍之间存在因果关系。激活的星形胶质细胞释放血管舒张介质在 NVC 中起着关键作用。为了探究 IGF-1 信号受损对星形胶质细胞功能的影响，我们在一种新型的星形胶质细胞特异性敲除 IGF1R (GFAP-CreERT2/Igf1rf/f) 且神经血管加速衰老的小鼠模型中，对 NVC 反应进行了研究。我们发现，星形胶质细胞 IGF1R 信号通路受损的小鼠表现出 NVC 反应受损、血管舒张性神经胶质递质环氧二十碳三烯酸 (EETs) 的刺激释放减少，以及可使 EETs 代谢失活的可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 上调。总体而言，我们的研究结果进一步证明，IGF-1 可促进星形胶质细胞健康并维持正常的 NVC，从而对认知健康起到保护作用。

研究用设备：LCMS-8050



研究发现星形胶质细胞特异性的 IGF1R 信号通路中断会损害神经血管耦合反应

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674953/>

4.2 褪黑素代谢物 N1-乙酰基-5-甲氧基犬尿胺可促进年轻和衰老小鼠的长期物体记忆

Received: 6 July 2020 | Revised: 17 October 2020 | Accepted: 26 October 2020



DOI: 10.1111/jpi.12703

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Pineal Research
Pineal, Endocrine, Physiological and
Clinical Aspects of Melatonin

WILEY

The melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine facilitates long-term object memory in young and aging mice

Hikaru Iwashita^{1,2} | Yukihiisa Matsumoto¹ | Yusuke Maruyama¹ | Kazuki Watanabe¹  |
Atsuhiko Chiba² | Atsuhiko Hattori¹ 

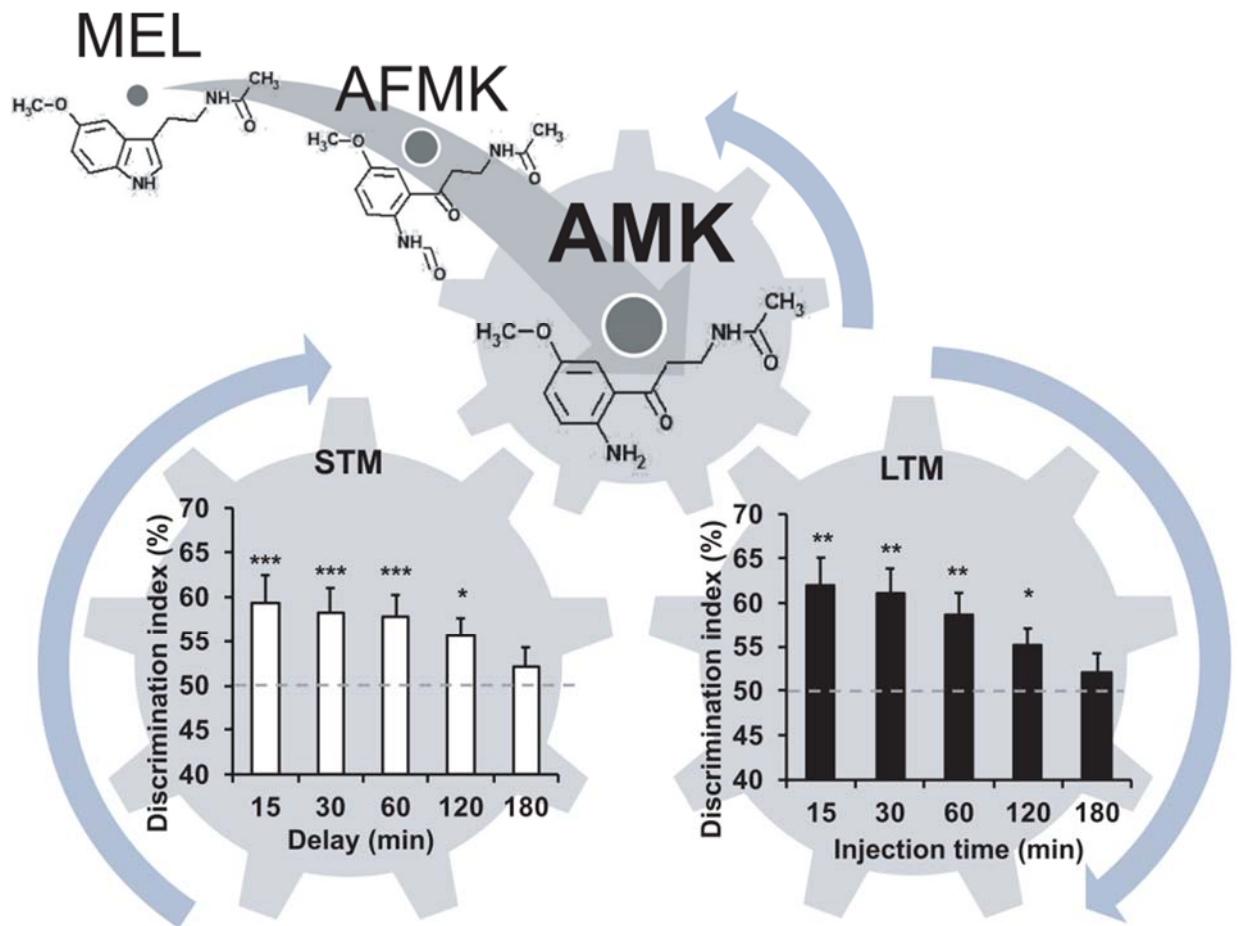
研究单位：

日本东京医科齿科大学文理学院生物学系

日本上智大学理工学部材料与生命科学系

摘要：据报道，褪黑素（MEL）可增强认知过程，因而有可能成为治疗认知衰退的一种手段。然而，褪黑素的代谢产物 N1-乙酰基-N2 - 甲酰基-5-甲氧基犬尿胺（AFMK）和 N1 -乙酰基-5-甲氧基犬尿胺（AMK）在这些作用中发挥何种作用尚不清楚。本研究直接探究了全身性给予 MEL、AFMK 和 AMK 对新物体识别的急性影响。我们还分析了全身性给予 MEL 和 AMK 后，海马体以及包含内嗅皮层的颞叶中的 MEL、AFMK 和 AMK 水平。训练后给予 AMK，对物体记忆的影响比 MEL 和 AFMK 更为显著。当在训练后长达 4 天的时间里测试物体记忆时，AMK 还能够挽救与年龄相关的记忆损伤衰退。在训练试验前后不同时间给予 AMK 的结果以及脑组织中的代谢时程表明，AMK 的记忆增强作用体现为对记忆巩固的影响。此外，抑制 MEL 向 AMK 的代谢途径会破坏训练后 24 小时的物体记忆，这表明内源性 AMK 可能在长期记忆形成中发挥重要作用。这是首项报道 AMK 可促进小鼠长期物体记忆表现，以及 MEL 能够穿过血脑屏障并在脑组织中迅速转化为 AMK 的研究。总体而言，这些结果表明 AMK 有可能成为改善或预防记忆衰退的治疗药物。

研究用设备：LCMS-8050



STM 和 LTM 含量变化图（展示内源性 AMK 在短期记忆向长期记忆转换中的作用假设）

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125735/>

4.3 磷脂酰胆碱 34:1 在溃疡性结肠炎发生、发展及治疗中的作用

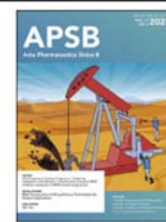
Acta Pharmaceutica Sinica B 2023;13(3):1231–1245



Chinese Pharmaceutical Association
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

Acta Pharmaceutica Sinica B

www.elsevier.com/locate/apsb
www.sciencedirect.com



ORIGINAL ARTICLE

The role of phosphatidylcholine 34:1 in the occurrence, development and treatment of ulcerative colitis



Tengjie Yu^{a,†}, Zhihao Zhou^{a,†}, Shijia Liu^{b,†}, Changjian Li^a,
Zhi-Wei Zhang^c, Yong Zhang^c, Wei Jin^a, Keanqi Liu^a, Shuying Mao^a,
Lei Zhu^b, Lin Xie^a, Guangji Wang^{a,*}, Yan Liang^{a,*}

研究单位：

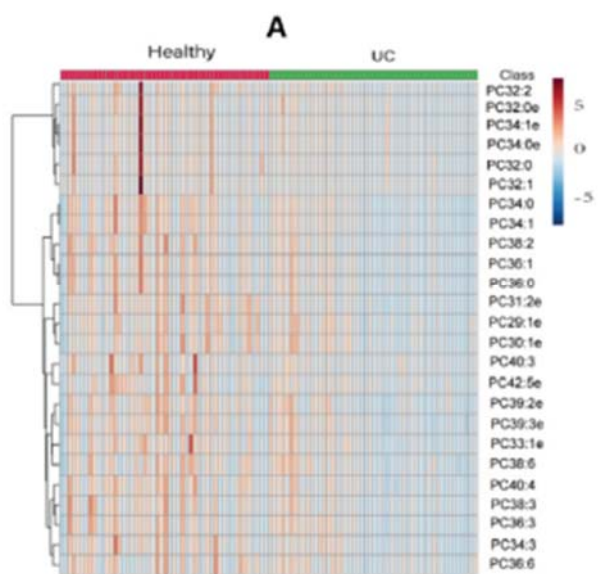
中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室药物代谢与药物动力学重点实验室

南京中医药大学附属医院

河北科技大学化学与制药工程学院

摘要：脂质稳态被认为与肠道代谢平衡相关，然而其在溃疡性结肠炎（UC）发病机制及治疗中的作用在很大程度上仍未得到深入研究。本研究旨在通过对比 UC 患者、小鼠及结肠类器官与相应健康对照的脂质组学，识别与 UC 发生、发展及治疗相关的目标脂质。在此，构建了基于液相色谱-四极杆飞行时间质谱（LC-QTOF/MS）、液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）及 iMScope 系统的多维脂质组学方法，并用于解析脂质组图谱的变化。结果表明，UC 患者和小鼠常伴有脂质稳态失调，其中甘油三酯和磷脂酰胆碱显著减少。值得注意的是，磷脂酰胆碱 34:1（PC34:1）具有高丰度特征，且与 UC 疾病密切相关。我们的研究结果还显示，UC 建模导致的 PC 合酶 PCYT1a 和 Pemt 下调是致使 PC34:1 减少的主要因素，而外源性 PC34:1 可通过抑制谷氨酸向 N-乙酰谷氨酸的转化，大幅提高富马酸水平，从而发挥抗 UC 作用。总体而言，我们的研究不仅为探索哺乳动物脂质代谢提供了通用技术与策略，也为发现 UC 治疗药物和生物标志物提供了契机。

研究用设备：iMScope Trio



健康对照者和 UC 患者血清中磷脂酰胆碱（PCs）的热图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36970218/>

4.4 为出具法医学鉴定意见，采用超高效液相色谱-串联四极杆质谱（UHPLC-QqQ-MS/MS）法进行死后糖化血红蛋白（HbA1c）和糖化白蛋白浓度测定

Microchemical Journal 155 (2020) 104733



Contents lists available at ScienceDirect

Microchemical Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/microc



Postmortem determination of HbA1c and glycated albumin concentrations using the UHPLC-QqQ-MS/MS method for the purposes of medicolegal opinions



Karolina Nowak*, Marcin Zawadzki, Tomasz Jurek

研究单位：

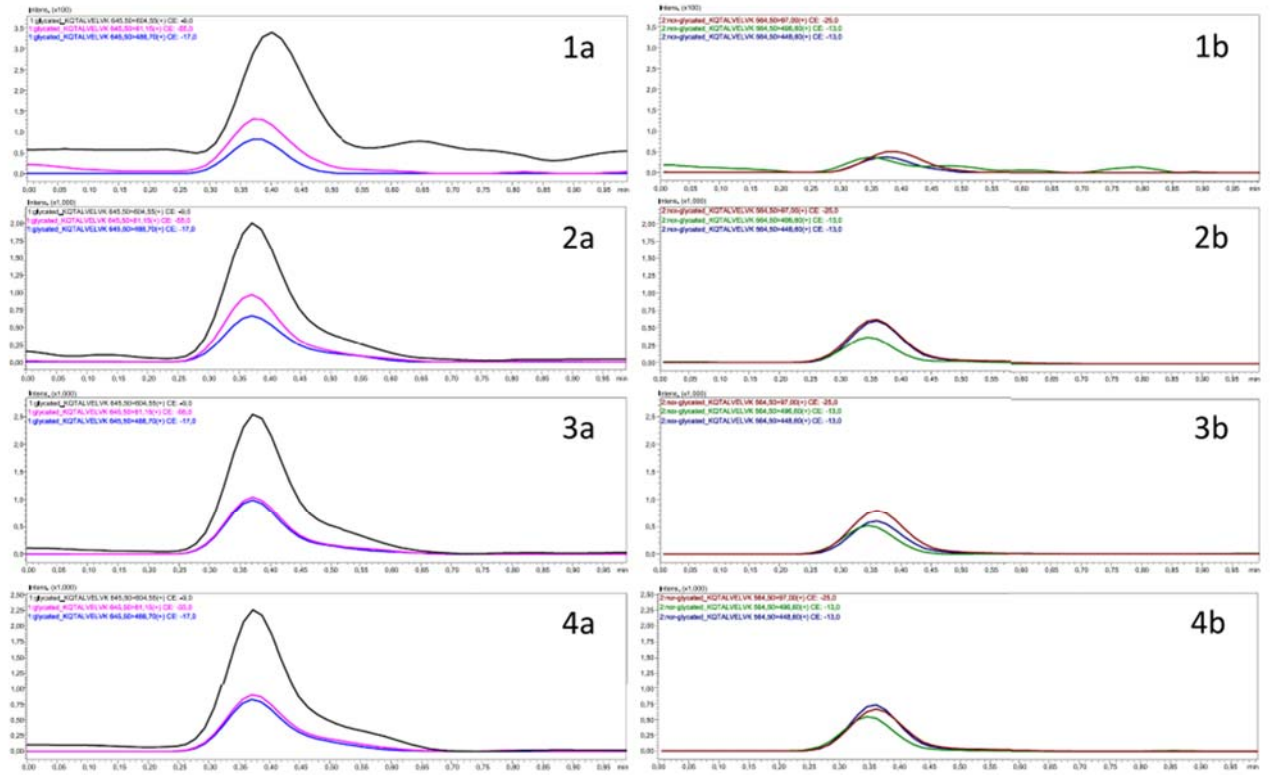
波兰弗罗茨瓦夫医科大学医学院法医学系

摘要：死后高血糖的诊断在法医学中是一项挑战。糖化血红蛋白（HbA1c）被视为可替代死后血糖浓度测定的标志物之一。另一方面，在难以测定糖化血红蛋白（HbA1c）的情况下，可以测定糖化白蛋白（GA）。

本研究旨在采用超高效液相色谱-串联四极杆质谱（UHPLC-QqQ-MS/MS）技术，建立并评估用于测定死后样本中糖化血红蛋白（HbA1c，检测样本为外周血）和糖化白蛋白（GA，检测样本为血清、尿液、玻璃体液）的方法的实用性。研究材料为尸检时采集的样本。研究组由 50 名生前确诊为糖尿病的人员组成。对照组由 50 名猝死人员组成，这些人乙醇检测结果为阴性，无碳水化合物代谢紊乱的疑似情况，且生前未接受过心肺复苏。使用 IBM SPSS Statistics 25 软件包进行统计分析。

我们未能建立测定糖化白蛋白浓度的方法，但成功改良了使用 UHPLC-QqQ-MS/MS 测定 HbA1c 的方法。我们已证实，该方法可用于法医实验室测定死后血液中的 HbA1c，并且相信临床实验室也可采用。研究组和对照组在 HbA1c 浓度上的差异表明，该标志物可能有助于诊断死者生前发生的长期血糖紊乱。然而，出于法医学鉴定目的，我们建议将死后 HbA1c 水平与其他高血糖标志物的测定结果、毒理学检测结果、尸检结果、死亡情况以及死者病史进行综合比较。

研究用设备：LCMS-8050



白蛋白糖化的 KQTALVELVK 和未糖化的 KQTALVELVK 片段的多反应监测 (MRM) 色谱图

原文链接: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X19331601>

4.5 通过电荷衍生化及液相色谱-质谱-多反应监测法检测人尿沉渣样本中的足细胞蛋白



International Journal of
Molecular Sciences



Article

Detection of Podocin in Human Urine Sediment Samples by Charge Derivatization and LC-MS-MRM Method

Remigiusz Bąchor ^{1,*}, Dorota Gąsczyk ¹, Karolina Panek-Laszczyńska ²,
Andrzej Konieczny ³, Wojciech Witkiewicz ⁴, Piotr Stefanowicz ¹ and Zbigniew Szewczuk ¹

研究单位：

波兰弗罗茨瓦夫大学化学学院

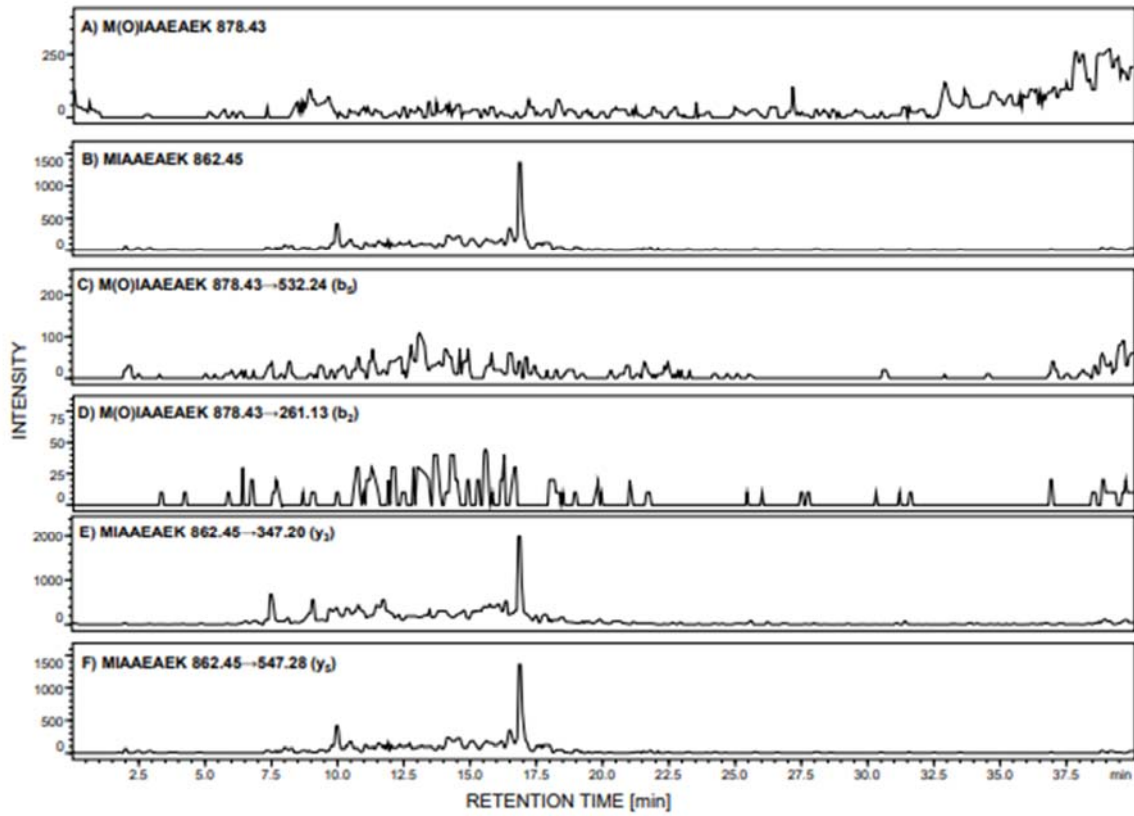
波兰弗罗茨瓦夫医科大学妇产科第一科室与诊所

波兰弗罗茨瓦夫医科大学肾病与移植医学系，等

摘要：尿液中足细胞的检测可能成为原发性和继发性肾小球疾病的一种有用诊断工具。足细胞尿在子痫前期和肾小球肾炎中的诊断价值已得到证实。在此，我们介绍一种新的灵敏方法，用于对足细胞蛋白进行定性液相色谱-质谱-多反应监测（MRM）分析，足细胞蛋白可作为尿沉渣中足细胞尿的生物标志物。以下足细胞蛋白胰蛋白酶肽段，即序列为 169LQTLEIPFHEIVTK182、213AVQFLVQTTMK223、240SIAQDAK246 和 292MIAAEAEK299 的肽段，被用作模型。

在常规电喷雾电离质谱（ESI-MS）分析中，采用 2,4,6-三苯基吡喃鎓盐（TPP）作为固定电荷标签，对胰蛋白酶肽段 C 端赖氨酸残基的 ε 氨基进行选择化学衍生化，以提高电离效率。此外，生成的报告离子，以质子化的 2,4,6-三苯基吡啶阳离子形式存在，使得在多反应监测模式下对衍生化肽段的分析明确无误。我们对衍生化和未衍生化的肽段进行了鉴定，所得结果表明，序列为 292MIAAEAEK299 的肽段可作为足细胞尿的标志物。

研究用设备：LCMS-8050



已确诊子痫前期(PE)患者尿液样本胰蛋白酶消化产物中 M(O)IAAEAEK(A)和 MIAAEAEK(B) 肽序列的选择离子监测图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370166/>

4.6 一种利用液相色谱-串联质谱法同时提取/衍生化定量干血斑中维生素 D 的策略：在新冠病毒检测受试者生物标志物研究中的应用



Article

A Simultaneous Extraction/Derivatization Strategy for Quantitation of Vitamin D in Dried Blood Spots Using LC-MS/MS: Application to Biomarker Study in Subjects Tested for SARS-CoV-2

Yashpal S. Chhonker ^{1,†}, Nusrat Ahmed ^{1,†}, Christine M. Johnston ², Ruanne V. Barnabas ^{3,4} and Daryl J. Murry ^{1,5,*}

研究单位：

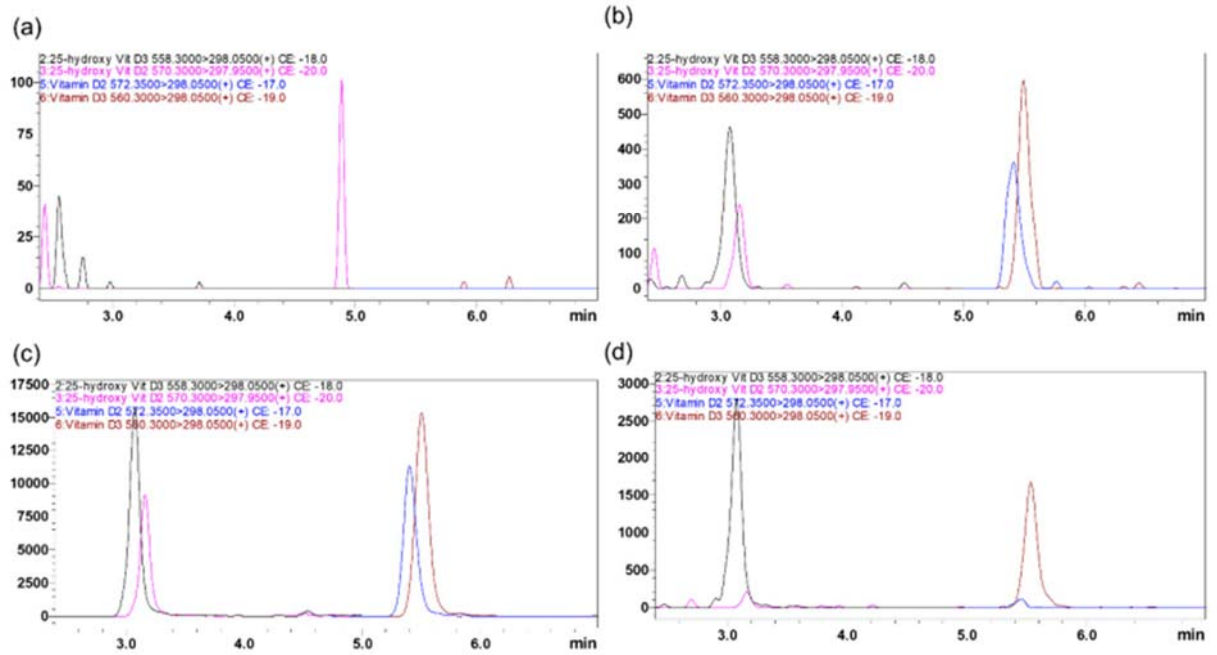
美国内布拉斯加大学医学中心药学实践与科学系临床药理实验室
美国华盛顿大学医学院
美国麻省总医院传染病科，等

摘要：维生素 D 在骨骼发育与维持以及其他生理功能中起着关键作用。准确测定人体内源性维生素 D 及其代谢物的水平，对于评估多种疾病状态至关重要。自严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引发 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 大流行以来，多项研究表明，COVID-19 患者血清维生素 D 水平较低与感染严重程度相关。在此背景下，我们开发并验证了一种可靠的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法，用于同时定量检测 COVID-19 检测参与者的人体干血斑 (DBS) 中维生素 D 及其代谢物。

维生素 D 及其代谢物的色谱分离采用 ACE Excel C18 PFP 色谱柱，并以 C18 保护柱 (美国加利福尼亚州托兰斯市菲罗门公司) 进行保护。流动相由 0.1% (v/v) 甲酸水溶液 (流动相 A) 和 0.1% (v/v) 甲酸甲醇溶液 (流动相 B) 组成，流速为 0.5 mL/min。分析采用 LC-MS/MS 技术。该方法灵敏度高，所有分析物的定量限为 0.78 ng/mL，动态范围宽 (200 ng/mL)，总运行时间为 11 分钟。日内和日间的准确度与精密度均符合美国食品药品监督管理局指南的验收标准。在 909 份干血斑样本中，分别定量检测出 25-羟基维生素 D3 (25(OH)D3)、维生素 D3、25-羟基维生素 D2 (25(OH)D2) 和维生素 D2 的血药浓度范围为 2-195.6 ng/mL、0.5-121.5 ng/mL、0.6-54.9 ng/mL 和 0.5-23.9 ng/mL。

总之，我们开发的 LC-MS/MS 方法可用于定量检测干血斑中的维生素 D 及其代谢物，有望应用于研究这些化合物在各种生理过程中日益凸显的作用。

研究用设备: LCMS-8060 NX



从不含维生素 D 的人工血液制备的干血斑中提取的维生素 D₂、D₃ 及其 25-羟基代谢物的代表性多反应监测 (MRM) 离子叠加色谱图

原文链接: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5489>

4.7 一种简单、快速、灵敏的液相色谱-串联质谱法用于定量生物样品中的 NAD (H) : 通过测量血浆 NAD (H) 监测脑部病理生理学



Article

A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology

Tamaki Ishima ^{1,†}, Natsuka Kimura ^{1,†}, Mizuki Kobayashi ², Ryozo Nagai ³, Hitoshi Osaka ² and Kenichi Aizawa ^{1,4,5,*}

研究单位：

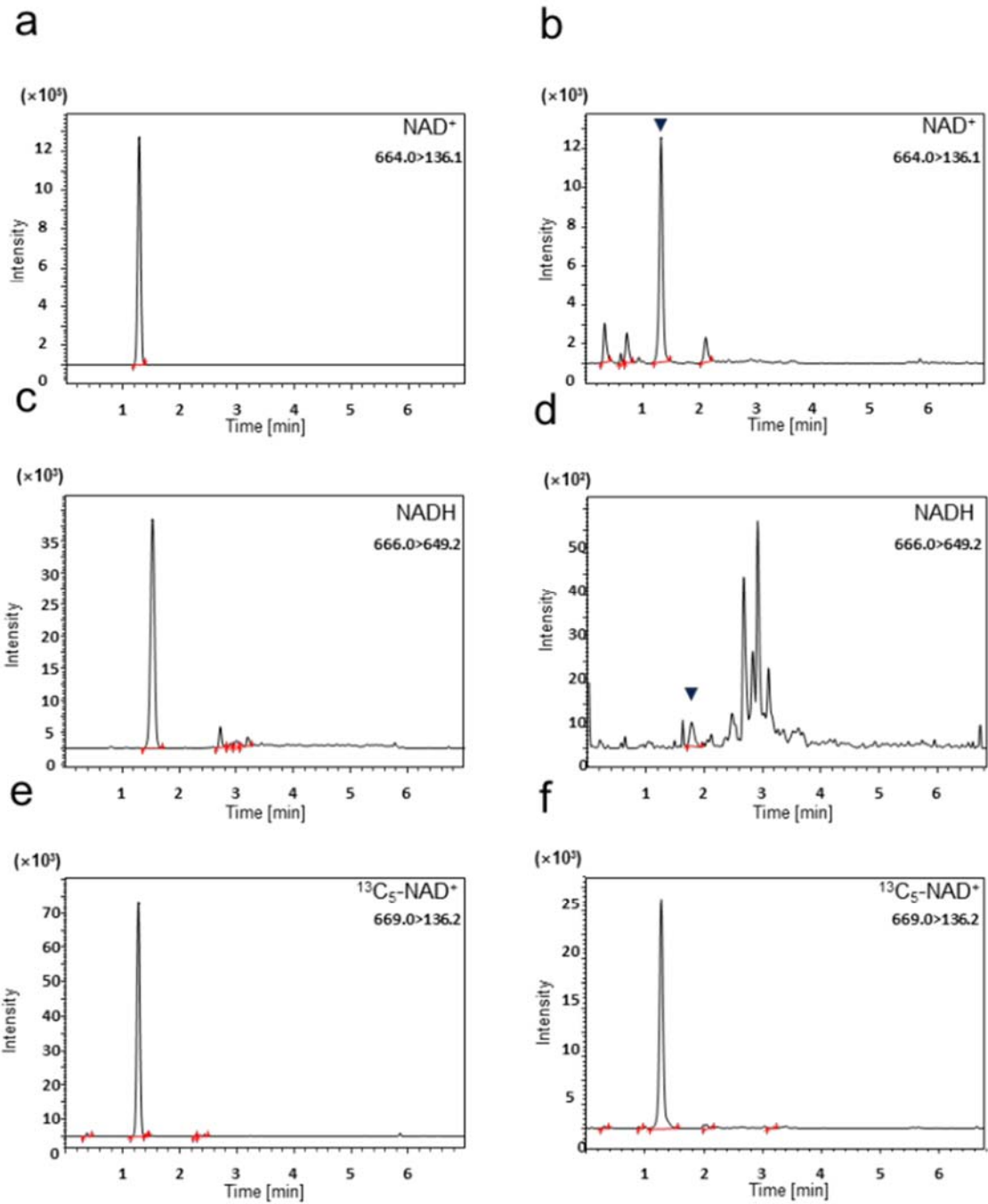
日本下妻市自治医科大学药理学系临床药理学科

日本下妻市自治医科大学儿科

日本下妻市自治医科大学，等

摘要：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）是氧化还原反应中的一种辅酶，也是能量代谢的关键介质。NAD⁺与 NADH 之间的氧化还原平衡影响着多种疾病、细胞分化以及衰老过程。近年来，人们对测量技术精度提升的需求日益增长。然而，代表 NAD⁺和 NADH 的 NAD (H) 测量，一直受该化合物特性的限制。我们在非离子对条件下，以含 5 mM 醋酸铵的水或甲醇作为流动相，实现了对 NAD⁺和 NADH 的高灵敏度同步测量。这通过简单的预处理和 7 分钟的分析时间得以达成。使用稳定同位素 ¹³C₅ - NAD⁺作为内标，能够实现接近生物分析方法验证（BMV）标准的验证，并证明了 NAD (H) 测定的可靠性。采用该方法进行的测量表明，同一只小鼠的脑部 NAD (H) 水平与血浆 NAD (H) 水平密切相关，这意味着脑组织中的 NAD (H) 浓度会在血浆中有所体现。由于 NAD (H) 与多种神经退行性疾病、脑缺血以及线粒体肌病等脑部疾病相关，监测给药后血浆中 NADH 水平的变化，将有助于未来诊断和治疗方法的开发。

研究用设备：LCMS-8060 NX



小鼠脑和血浆基质样品中加标的 NAD (H) 色谱图

原文链接：<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/4/2325>

4.8 牛磺酸缺乏的猫存在胆汁酸代谢受损、线粒体转运 RNA 的牛磺酸修饰以及胆汁酸与牛磺酸的结合缺陷的问题

www.nature.com/scientificreports

**SCIENTIFIC
REPORTS**
nature research

OPEN Impaired bile acid metabolism with defectives of mitochondrial-tRNA taurine modification and bile acid taurine conjugation in the taurine depleted cats

Teruo Miyazaki^{1*}, Sei-Ich Sasaki^{2,3}, Atsushi Toyoda⁴, Fan-Yan Wei⁵, Mutsumi Shirai¹, Yukio Morishita⁶, Tadashi Ikegami⁷, Kazuhito Tomizawa⁵ & Akira Honda^{1,7}

研究单位：

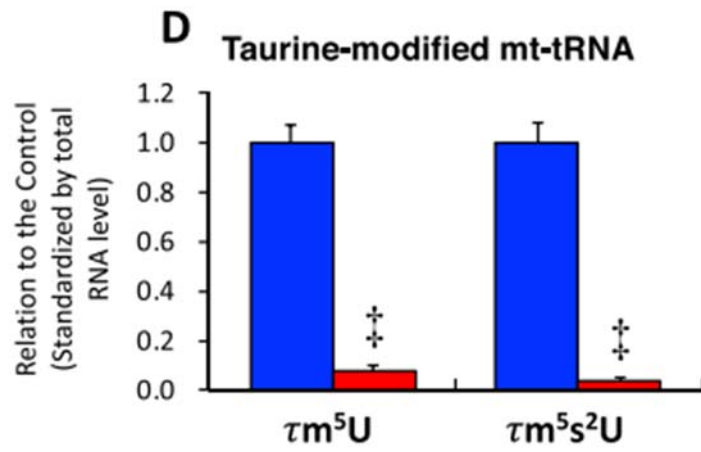
日本东京医科大学茨城医疗中心联合研究中心

日本茨城县立医疗大学

日本东洋公共卫生学院，等

摘要：与猫类似，牛磺酸是人类的一种必需氨基酸，它可与胆汁酸（BA）结合，且在线粒体转运核糖核酸（mt-tRNA）中发挥作用。为了更好地了解后天性牛磺酸缺乏对胆汁酸代谢的影响，研究人员对食用牛磺酸缺乏饮食的猫进行了胆汁酸及其中间体分析、胆汁酸代谢酶表达评估，以及牛磺酸修饰的线粒体转运核糖核酸检测。在牛磺酸缺乏的猫中，胆汁中与牛磺酸结合的胆汁酸以及肝脏中经牛磺酸修饰的线粒体转运核糖核酸显著减少，而血清中未结合的胆汁酸则明显增加。肝脏中胆汁酸代谢受损，同时伴随着线粒体胆固醇 27-羟化酶表达和线粒体活性的降低。因此，由于线粒体胆汁酸合成活性较低，胆汁中的总胆汁酸浓度显著下降。这些结果表明，饮食中牛磺酸摄入不足会导致胆汁酸代谢受损，进而可能增加患各种类似线粒体疾病的风险。

研究用设备：LCMS-8050



高效液相色谱质谱联用检测实验组和对照组肝脏中 τm^5U 和 τm^5s^2U (mt-tRNA) 含量图

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41598-020-61821-6>

4.9 一种用于人体血清中全脂质组分析和维生素 D 代谢物定量的小型化综合方法

Analytical and Bioanalytical Chemistry (2023) 415:4579–4590
<https://doi.org/10.1007/s00216-023-04756-x>

RESEARCH PAPER



A miniaturized comprehensive approach for total lipidome analysis and vitamin D metabolite quantification in human serum

Danilo Donnarumma¹ · Alessia Arena¹ · Emanuela Trovato¹ · Francesca Rigano¹ · Mariosimone Zoccali² · Luigi Mondello^{1,3}

研究单位：

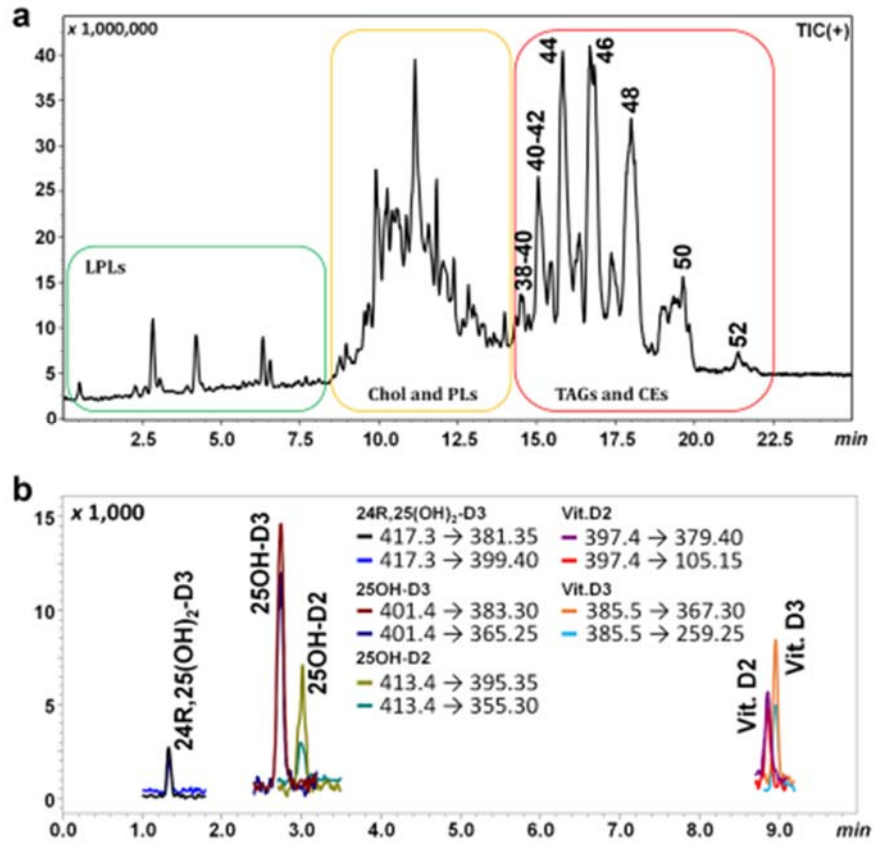
意大利墨西拿大学化学、生物、制药与环境科学系

意大利墨西拿大学数学与计算机科学、物理科学及地球科学系

克罗玛莱昂有限公司

摘要：生物流体中不同脂质分子之间的平衡，能准确反映生物体的健康状态，医护人员可据此为个体患者精准调整治疗方案，这一过程即所谓的精准医疗。在本研究中，我们开发了一种小型化工作流程，以人血清为起始样本，用于分析不同完整水平的脂质类别及其脂肪酸成分。通过流动调制全二维气相色谱-质谱联用仪（FM-GC×GC-MS）鉴定脂肪酸，并利用配备火焰离子化检测器的 FM-GC×GC 测定其相对含量以及特定脂肪酸类别的比例。超高效液相色谱-串联质谱法用于同时定量维生素 D 代谢物，并评估不同的完整脂质类别。我们开发了一种多反应监测（MRM）方法，用于定量五种维生素 D 代谢物（维生素 D₂、维生素 D₃、25-羟基维生素 D₂、25-羟基维生素 D₃、24R, 25-二羟基维生素 D₃），并使用有证标准物质，在检测限、定量限、准确度和精密度等方面进行了验证。同时，结合正离子和负离子模式下的全扫描（SCAN）、母离子扫描和中性丢失扫描，在不到 25 分钟的时间内鉴定出 81 种完整脂质，如磷脂、胆固醇酯和三酰甘油。为了便于监测脂质组成并加快鉴定过程，我们通过绘制已鉴定分子的分子量与其保留时间的关系图，生成了脂质组二维图谱。此外，还对鉴定出的每个脂质类别进行了相对定量。非靶向和靶向数据的结合，能够为生物体的病理生理状况提供有用信息，并以定制化方式评估有效措施。

研究用设备：GCMS-TQ8040、LCMS-8060



人血清总脂质提取物的超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）总离子流色谱图（正离子模式）及维生素 D 的 MRM 色谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37225899/>

4.10 一项随机临床试验：探究膳食胆碱补充剂提升肾功能正常受试者空腹氧化三甲胺（TMAO）水平的作用及鸡蛋的差异表现

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Dietary Choline Supplements, but Not Eggs, Raise Fasting TMAO Levels in Participants with Normal Renal Function: A Randomized Clinical Trial



Jennifer Wilcox, BA,^{a,b,1} Sarah M. Skye, PhD,^{a,1} Brett Graham, MD,^a Allyson Zabell, BA,^a Xinmin S. Li, PhD,^{a,b} Lin Li, PhD,^{a,b} Shamanthika Shelkay, BS,^a Xiaoming Fu, MS,^{a,b} Sarah Neale, MS,^a Cathy O'Laughlin, AS,^a Kimberly Peterson, MA,^a Stanley L. Hazen, MD, PhD,^{a,b,c} W.H. Wilson Tang, MD^{a,b,c}

研究单位：

美国克利夫兰诊所勒纳研究所心血管与代谢科学系，微生物组与人类健康中心，心脏与血管研究所心血管医学部

摘要：背景：胆碱是一种膳食成分，经肠道微生物作用可生成具有促血栓形成和促动脉粥样硬化作用的代谢产物氧化三甲胺（TMAO）。鸡蛋富含胆碱，但日常食用鸡蛋对人体 TMAO 水平和血小板功能的影响仍不明确。

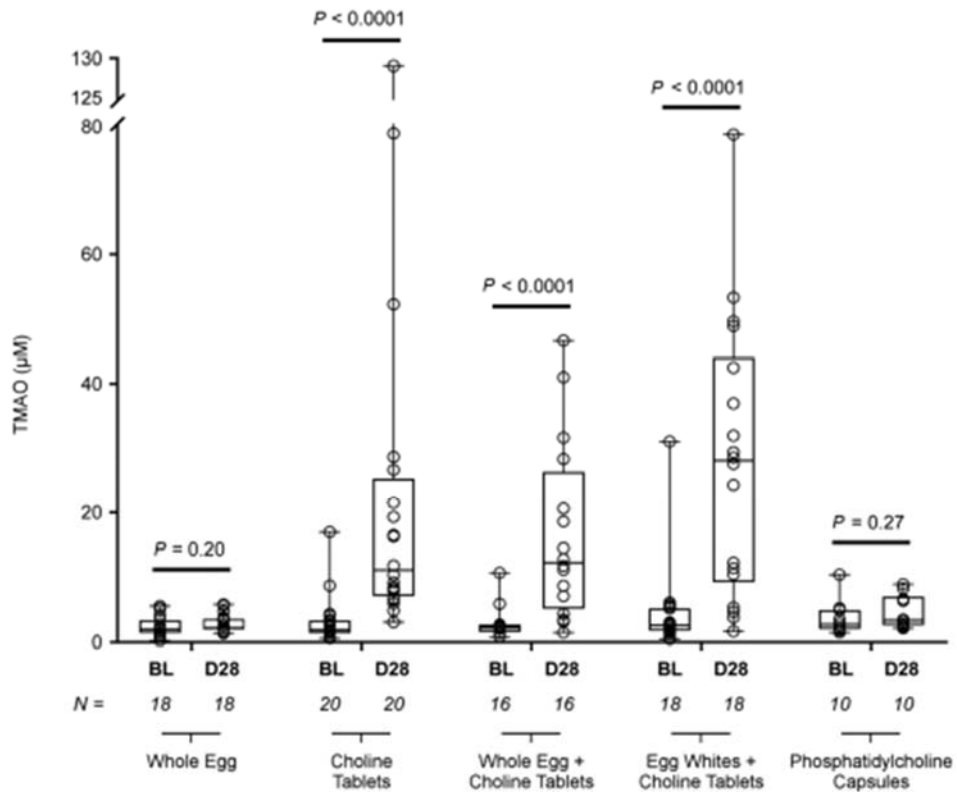
方法：招募肾功能正常（估算肾小球滤过率 > 60）的健康志愿者（男性占 41%，白种人占 81%，中位年龄 28 岁），并将其分为 5 组，进行为期 4 周的每日干预：1) 食用煮鸡蛋（n=18）；2) 补充酒石酸氢胆碱（n=20）；3) 食用煮鸡蛋+补充酒石酸氢胆碱（n=16）；4) 食用鸡蛋白+补充酒石酸氢胆碱（n=18）；5) 补充磷脂酰胆碱（n=10）。采集空腹血液和尿液样本，用于定量检测 TMAO 及其前体物质，并进行血小板聚集测定。

结果：在所有 3 个包含酒石酸氢胆碱的干预组中，参与者血浆 TMAO 水平均显著升高（所有 P 均 < 0.0001），但每天食用 4 个大鸡蛋（P=0.28）或补充磷脂酰胆碱（P=0.27）未能使血浆 TMAO 水平升高。在 3 个包含酒石酸氢胆碱的干预组中，血小板反应性也显著增强（所有 P 均 < 0.01），但食用鸡蛋（P=0.10）或补充磷脂酰胆碱（P=0.79）则无此现象。

结论：尽管蛋黄中胆碱含量很高，但健康参与者每天食用 4 个鸡蛋，其 TMAO 水平或血小板反应性并无显著升高。然而，补充可提供等量总胆碱的酒石酸氢胆碱，会使 TMAO 水平和血小板反应性均升高，这表明膳食胆碱的形式和来源对全身 TMAO 水平和血小板反应性的影响存在差异。

研究用设备：LCMS-8050

Plasma TMAO (all subjects) Day 1 vs Day 28



不同组别血浆中氧化三甲胺 (TMAO) 含量图

原文链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872583/>

4.11 代谢组学分析显示，血清 L-焦谷氨酸是系统性红斑狼疮潜在的诊断生物标志物

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2021;60:598–606
doi:10.1093/rheumatology/keaa126
Advance Access publication 7 April 2020

Original article

Metabolomic profiling reveals serum L-pyroglutamic acid as a potential diagnostic biomarker for systemic lupus erythematosus

Qiong Zhang^{1,2,*}, Xin Li^{1,*}, Xiaofeng Yin^{1,*}, Haifang Wang¹, Chen Fu¹,
Hongxia Wang¹, Kaifei Li¹, Yao Li³, Xiaohe Zhang¹, Huijun Liang¹, Kui Li⁴,
Haixia Li^{1,†} and Yurong Qiu^{1,4,†}

研究单位：

南方医科大学南方医院检验医学中心

湖南省株洲市中心医院检验科

佛山市中医院检验科，等

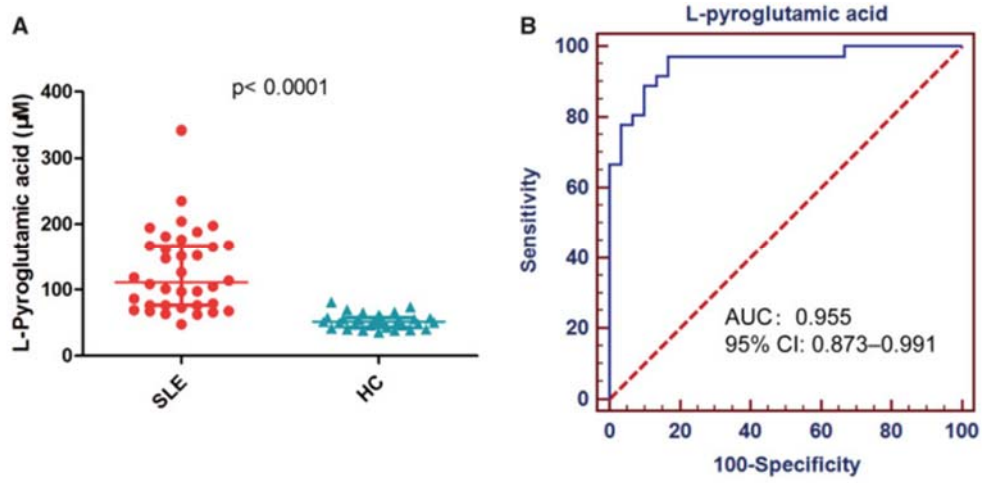
摘要：目的：系统性红斑狼疮（SLE）患者的临床表现和血清学特征存在异质性，甚至个体患者的病情会随时间不可预测地变化。因此，临床诊断，尤其是复杂或非典型病例的诊断，往往困难或延迟，导致预后不良。尽管目前医学在理解 SLE 发病机制方面取得了进展，但寻找 SLE 疾病特异性生物标志物仍然是一项重大挑战。所以，我们开展本研究以探寻 SLE 诊断的潜在生物标志物。

方法：基于液相色谱 - 串联质谱代谢组学平台，对 32 例 SLE 患者和 25 例性别匹配的健康对照者（HCs）的血清样本进行代谢谱分析。在由 36 例 SLE 患者和 30 例 HCs 组成的独立队列中，对潜在生物标志物进行进一步验证。

结果：血清样本的代谢物谱能够区分 SLE 患者和 HCs。SLE 患者中花生四烯酸、鞘磷脂（SM）24:1、单酰甘油（MG）17:0、溶血磷脂酰乙醇胺（lysoPE）18:0、lysoPE 16:0、溶血磷脂酰胆碱（lysoPC）20:0、lysoPC 18:0 和腺苷水平显著降低，而 MG 20:2 和 L-焦谷氨酸在 SLE 组中显著升高。此外，在进一步的靶向代谢分析中，L-焦谷氨酸的受试者工作特征曲线下面积达到 0.955，在临界值为 61.54 μM 时，具有高灵敏度（97.22%）和特异性（83.33%），显示出诊断潜力。

结论：SLE 患者和 HCs 的血清代谢谱存在差异，L-焦谷氨酸水平升高，有望成为 SLE 的生物标志物。

研究用设备：LCMS-8050CL

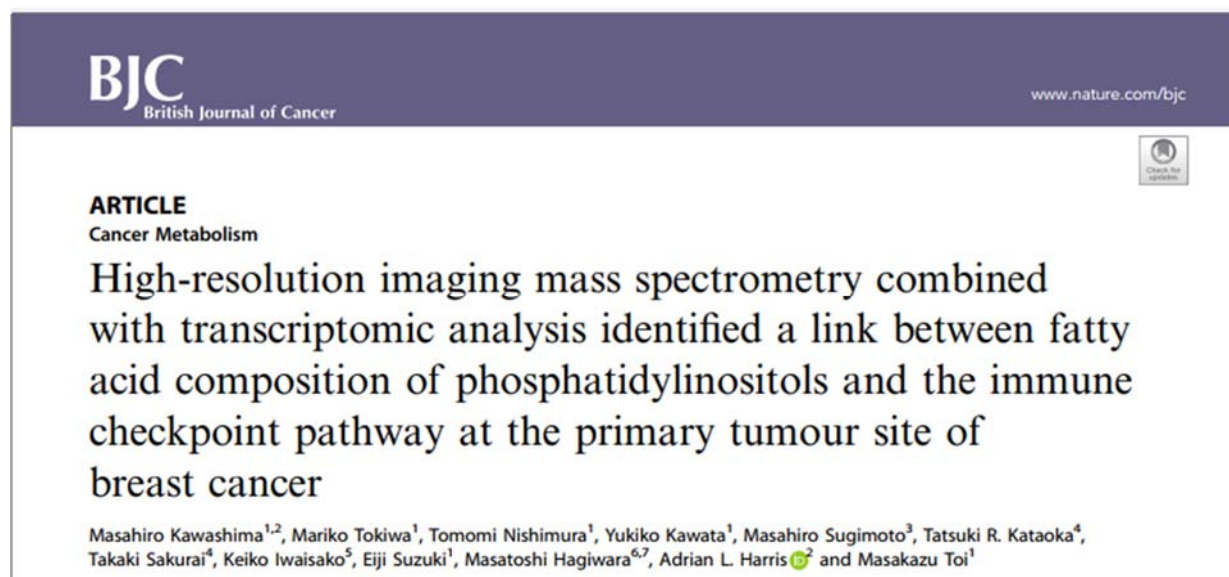


血清 L-焦谷氨酸对系统性红斑狼疮 (SLE) 的诊断效能图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259244/>

第 5 章 成像质谱显微技术研究

5.1 高分辨率成像质谱技术与转录组学分析相结合揭示了乳腺癌原发肿瘤部位 磷脂酰肌醇的脂肪酸组成与免疫检查点通路之间存在关联



研究单位：

日本京都大学医学研究生院

英国牛津大学约翰·拉德克利夫医院韦瑟罗尔分子医学研究所

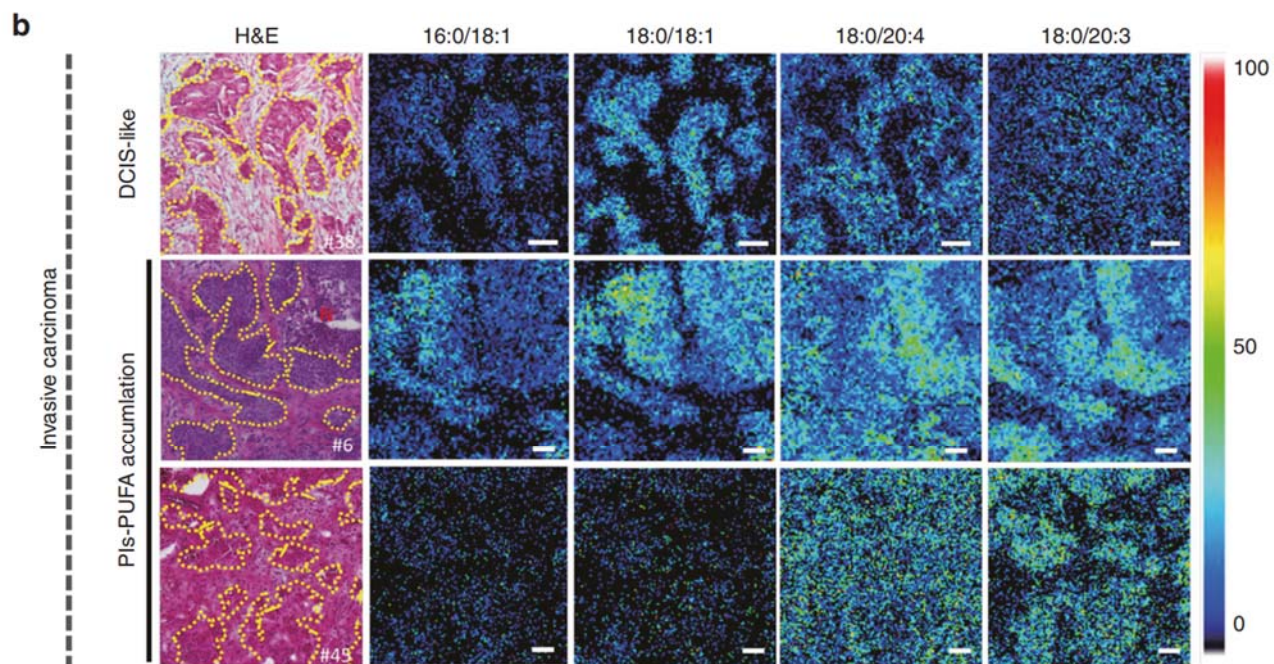
日本东京医科大学微创治疗研发中心

摘要：背景：哺乳动物组织中磷脂酰肌醇（PIs）的脂肪酸（FA）组成受到严格调控，因为其组成被破坏会损害正常细胞功能。此前通过基质辅助激光解吸电离成像质谱（MALDI-IMS）发现乳腺癌中其存在显著变化。方法：利用 MALDI-IMS 对 65 例原发性乳腺癌组织中含不同脂肪酸的磷脂酰肌醇的组织学分布情况进行可视化呈现，并研究其与临床病理特征及基因表达谱的关联。

结果：正常导管细胞（7 例）主要积聚含多不饱和脂肪酸的磷脂酰肌醇（PI-PUFA），即 PI(18:0/20:4)。在所有非浸润性癌细胞（12 例）中，PI(18:0/20:4)被含单不饱和脂肪酸的磷脂酰肌醇（PIs-MUFA）所取代。在浸润性癌细胞中，54%（27 例）也积聚 PIs-MUFA，而 46%（23 例）的浸润性癌细胞积聚 PI-PUFA，即 PI(18:0/20:3)和 PI(18:0/20:4)。PI(18:0/20:3)的积聚与更高的淋巴结转移发生率以及 PD-1 相关免疫检查点通路的激活有关。脂肪酸结合蛋白 7 被确定为控制磷脂酰肌醇组成的一个潜在分子。

结论：MALDI-IMS 技术确定了与乳腺癌浸润和淋巴结转移相关的磷脂酰肌醇组成。尽管其确切机制有待进一步验证，但 PI(18:0/20:3)的积聚可能影响 PD-1 相关免疫检查点通路。

研究用设备：LCMS-8050、iMScope Trio



PI(18:0/20:3)的含量图（在侵袭性癌细胞中，磷脂酰肌醇-单不饱和脂肪酸（Pis-MUFA）被磷脂酰肌醇-多不饱和脂肪酸（Pis-PUFA）替代）

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41416-019-0662-8>

5.2 通过高空间分辨率基质辅助激光解吸/电离-离子阱-飞行时间串联质谱成像技术描绘掺入头发中的药物纵向和横向分布情况

analytical
chemistry

pubs.acs.org/ac

Article

High Spatial-Resolution Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Ion Trap-Time-of-Flight Tandem Mass Spectrometry Imaging for Depicting Longitudinal and Transverse Distribution of Drugs Incorporated into Hair

Tooru Kamata,* Noriaki Shima, Akihiro Miki, Eiichi Matsuo, Takushi Yamamoto, Hitoshi Tsuchihashi, Takako Sato, Shuichi Shimma, and Munehiro Katagi

Cite This: *Anal. Chem.* 2020, 92, 5821–5829

Read Online

研究单位：

日本大阪府警察本部法医科学实验室
日本岛津制作所
日本大阪医科大学法医学系，等

摘要：本研究旨在实现高空间分辨率串联质谱（MS/MS）成像，以描绘药物在头发中的纵向和横向分布情况，这可为正确解读毛发检测结果（包括药物掺入头发的机制）提供不可或缺的信息。获取并分析了两类毛发样本：“使用者毛发”，取自一名服用了含有甲氧那明（MOP，一种非管制的甲基苯丙胺类似物）的非处方药的志愿者；“浸泡毛发”，通过将空白毛发浸泡在甲氧那明溶液中制备而成。利用定制的切片机通过冷冻切片完成了单根毛干的纵向和横向切片。 α -氰基-4-羟基肉桂酸的气相沉积能提供最精细的基质层（分辨率 $<1\ \mu\text{m}$ ，厚度为 $0.7\ \mu\text{m}$ ），不过相较于气溶胶喷雾或两者结合的方式，其对甲氧那明的电离效果稍差。基质辅助激光解吸/电离（MALDI）-离子阱（IT）-飞行时间（TOF）MS/MS技术能在质谱/质谱窗口设置为 $\pm 0.02\ \text{Da}$ 、空间分辨率设置为 $5\ \mu\text{m}$ 或 $10\ \mu\text{m}$ 的情况下，对头发中的痕量甲氧那明进行成像。对于“浸泡毛发”，能清晰呈现甲氧那明在周边部位的定位情况，但在“使用者毛发”的横截面上未观察到这种偏向性分布。在“使用者毛发”的纵截面上可以观察到与甲氧那明摄入时间段相对应的甲氧那明阳性条带。该方法可为药物毛发分析提供在法医学方面至关重要的信息，包括药物掺入头发的机制、区分摄入药物的内源性掺入与不必要的表面污染，以及精确阐明用药史。

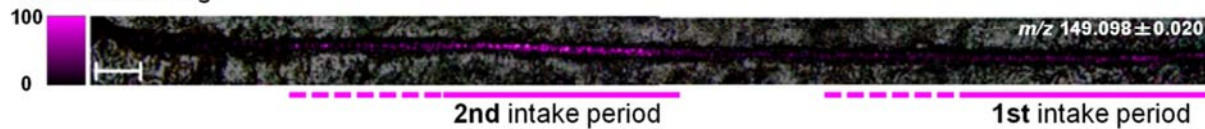
研究用设备：iMScope Trio

User's Hair

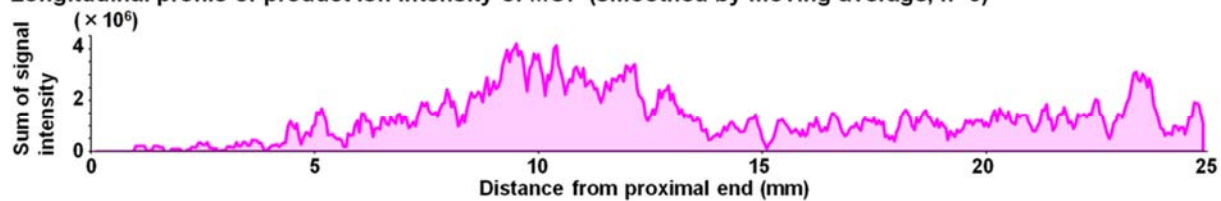
Optical microscope image



Overlaid MSI image



Longitudinal profile of product ion intensity of MOP (smoothed by moving average, $n=5$)



blank hair

Optical microscope image



Overlaid MSI image



质谱成像呈现使用者毛发和空白毛发样本纵截面以中的甲氧那明纵向分布图

原文链接：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.9b05401>

5.3 基于伴有 4K 重排的肺癌软脑膜癌病模型：奥希替尼对双调蛋白介导的阿来替尼耐药性的克服作用研究



ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib Overcomes Alectinib Resistance Caused by Amphiregulin in a Leptomeningeal Carcinomatosis Model of ALK-Rearranged Lung Cancer



Sachiko Arai, MS,^a Shinji Takeuchi, MD, PhD,^{a,b} Koji Fukuda, PhD,^{a,b}
Hirokazu Taniguchi, MD, PhD,^{a,c} Akihiro Nishiyama, MD, PhD,^{a,d}
Azusa Tanimoto, MD, PhD,^a Miyako Satouchi, MD, PhD,^e
Kaname Yamashita, MD, PhD,^a Koshiro Ohtsubo, MD, PhD,^a
Shigeki Nanjo, MD, PhD,^{a,f,g} Toru Kumagai, MD, PhD,^h Ryohei Katayama, PhD,ⁱ
Makoto Nishio, MD, PhD,^j Mei-mei Zheng, MD, PhD,^{k,l} Yi-Long Wu, MD, PhD,^{k,l,m}
Hiroshi Nishihara, MD, PhD,ⁿ Takushi Yamamoto, M.Eng.,^o
Mitsutoshi Nakada, MD, PhD,^p Seiji Yano, MD, PhD^{a,b,*}

研究单位：

日本金泽大学癌症研究所

日本金泽大学纳米生命科学研究所

日本岛津制作所全球应用开发中心分析测量仪器部，等

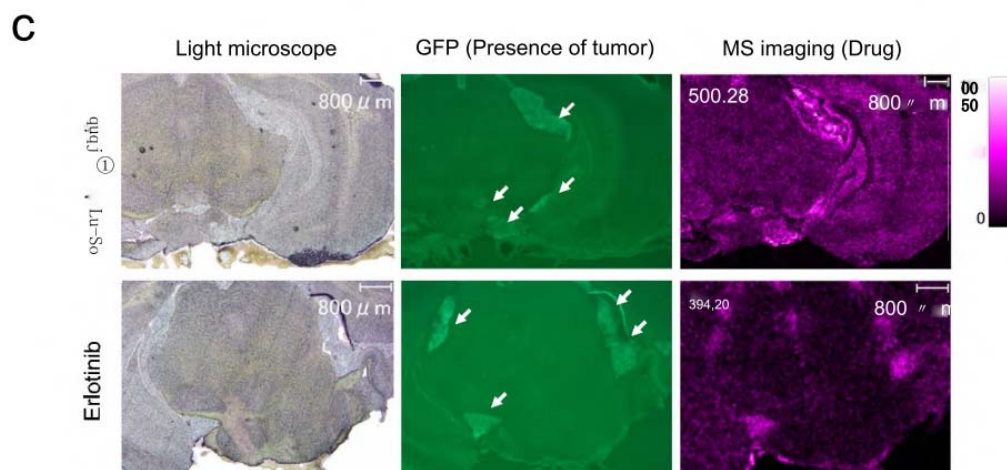
摘要：软脑膜癌病 (LMC) 常见于间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的非小细胞肺癌 (NSCLC)，且会对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂 (ALK TKIs) 产生获得性耐药性。本研究旨在阐明在软脑膜癌病中对第二代 ALK 酪氨酸激酶抑制剂阿来替尼的耐药机制，并测试一种新的治疗策略。

方法：我们通过对具有 ALK 重排的非小细胞肺癌细胞系 A925LPE3 的 LMC 鼠模型持续口服阿来替尼进行治疗诱导出阿来替尼耐药性，从而建立了 A925L/AR 细胞。利用多种检测方法包括蛋白质印迹法 (Western blot) 和受体酪氨酸激酶阵列在对耐药机制进行分析。我们还通过酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 测量了患有阿来替尼难治性软脑膜癌病的 ALK 重排非小细胞肺癌患者脑脊液中双调蛋白 (AREG) 的浓度。

结果：与在体外培养的亲代细胞相比，A925L/AR 细胞对多种 ALK 酪氨酸激酶抑制剂 (如阿来替尼、克唑替尼、色瑞替尼和洛拉替尼) 具有中度耐药性。A925L/AR 细胞由于 micro RNA -449a 表达降低导致双调蛋白 (AREG) 过表达，进而引起表皮生长因子受体 (EGFR) 激活，从而产生耐药性。在体外，表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR TKIs) 和抗表皮生长因子受体抗体可使 A925L/AR 细胞对阿来替尼重新敏感。在使用 A925L/AR 细胞构建的 LMC 模型中，阿来替尼与厄洛替尼、奥希替尼等表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合治疗成功控

制了 LMC 的进展。质谱成像显示表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在肿瘤病灶处有积聚现象。此外，在患有软脑膜癌病且对阿来替尼耐药的 ALK 重排非小细胞肺癌患者 (n=4) 的脑脊液中检测到的双调蛋白水平明显高于患有软脑膜癌病且对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌患者 (n=30)，或未患软脑膜癌病的患者 (n=24)。

研究用设备：iMScope Trio



小鼠脑切片光学成像、绿色荧光蛋白成像、质谱成像图

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086420300228>

5.4 姜黄素衍生物酮式结构与 A β 寡聚体及纤维蛋白结合特异性研究：强力结合寡聚体而不结合纤维蛋白的机制解析

Biomaterials 270 (2021) 120686



Contents lists available at ScienceDirect

Biomaterials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biomaterials



Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A β oligomers but not fibrils

Daijiro Yanagisawa^{a,1}, Tomoko Kato^{a,1}, Hiroyasu Taguchi^a, Nobuaki Shirai^b, Koichi Hirao^c, Takayuki Sogabe^{d,2}, Takami Tomiyama^e, Keizo Gamo^f, Yukie Hirahara^f, Masaaki Kitada^f, Ikuo Tooyama^{a,*}

研究单位：

日本滋贺医科大学分子神经科学研究中心

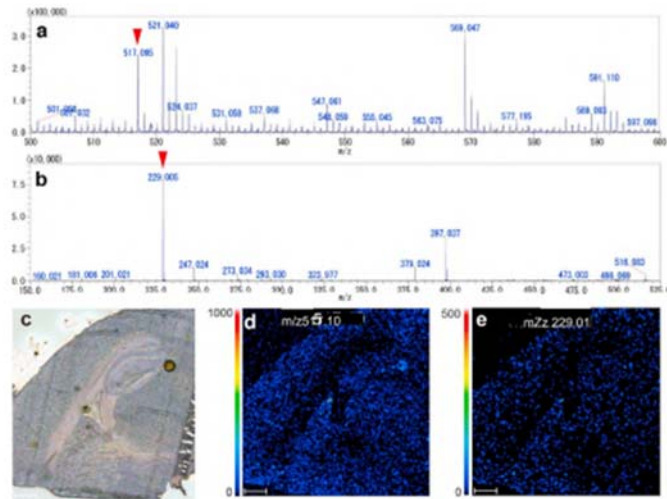
日本滋贺县产业研究中心

日本滋贺县产业支援中心，等

摘要：在阿尔茨海默病（AD）的病程早期，大脑中 β -淀粉样蛋白（A β ）聚集体就开始积聚，而非纤维状的可溶性 A β 寡聚体具有特别强的神经毒性。姜黄素在其酮式和烯醇式互变异构体之间可处于平衡状态，在与 A β 纤维结合时，它主要以烯醇式存在，且其酮式对 A β 纤维的结合活性要弱得多。

在此，我们阐述了姜黄素衍生物 Shiga-Y51 的酮式结构对 A β 寡聚体表现出的强结合活性，以及它对 A β 纤维几乎没有亲和力这一情况。此外，通过成像质谱法，我们揭示了 Shiga-Y51 能够透过血脑屏障，并且在阿尔茨海默病小鼠模型中，它会在 A β 寡聚体主要聚集的大脑皮层和海马体中积聚。像 Shiga-Y51 这样的姜黄素衍生物的酮式结构，有望成为开发针对大脑中 A β 寡聚体的成像探针和治疗药物的先导化合物。

研究用设备：iMScope Trio





基质辅助激光电离检测（MALDI）检测 Shiga-Y51 离子质谱图，脑切片的光学图像，以及注射 Shiga-Y51 的小鼠脑切片的 IMS 图像

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961221000375>

5.5 基于血涂片的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱成像：方法开发与评估

Article

MALDI TOF Mass Spectrometry Imaging of Blood Smear: Method Development and Evaluation

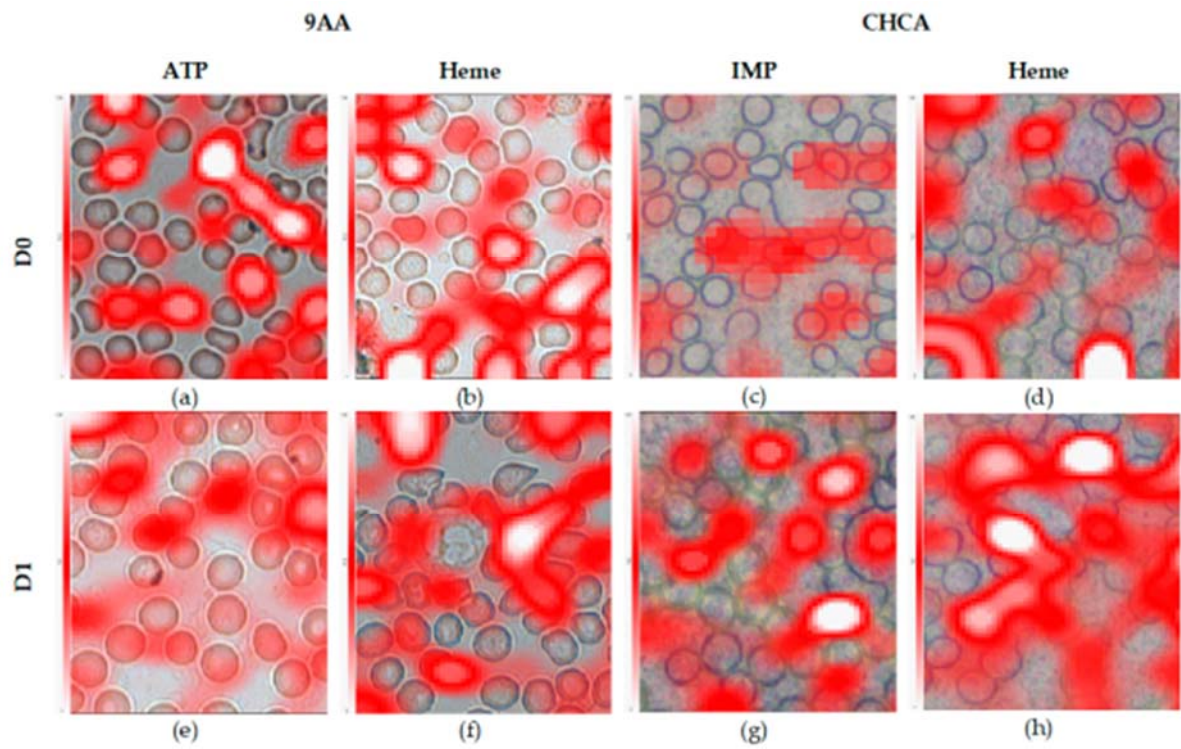
Željko Debeljak ^{1,2}, Ann-Christin Niehoff ³, Ana Bandjak ¹, Dario Mandić ^{1,4} , Bojana Bošnjak ^{5,6},
Marija Heffer ⁷ , Stefan Mrđenović ^{8,9}, Ivana Marković ^{1,4,*}, Milorad Zjalić ⁷ and Vatroslav Šerić ^{1,4}

研究单位：

克罗地亚奥西耶克大学医学院

摘要：本研究旨在开发并评估血涂片的基质辅助激光解吸电离（MALDI）飞行时间（TOF）质谱成像（MSI）技术。将集成光学显微镜与 MALDI-IT-TOF 质谱仪以及基质升华装置一同用于对来自健康男性捐赠者的血涂片进行分析。利用负离子和正离子电离模式对不同的血浆去除方法、基质沉积方式以及仪器设置进行评估，同时将光学显微镜图像与细胞标记化合物的横向分布之间的一致性作为质谱成像质量指标。通过差异质荷比（ m/z ）表达来分析红细胞和白细胞的化学成分。选择将血涂片用乙醇处理 5 秒，随后沉积 9-氨基吡啶或 α -氰基-4-羟基肉桂酸 5 分钟，再结合两组仪器设置，用于 MALDI-TOF 质谱成像实验。薄而透明的基质层的应用确保了激光光斑与预先选定的感兴趣区域之间能良好对应。细胞标记物的质荷比信号与相应细胞吻合良好。利用差异表达的质荷比进行代谢物数据库检索，所得结果与相应细胞类型相符。本研究为血涂片的 MALDI-TOF 质谱成像技术在临床诊断及研究中的应用奠定了基础。

研究用设备：iMScope Trio



叠加在光学显微镜图像上的细胞标志物的横向分布图

原文链接：<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/585>

5.6 使用基质辅助激光解吸电离-质谱成像 (MALDI-MSI) 技术对单根毛发样本进行研究, 以估算唑吡坦的摄入时间, 并区分其是被摄入体内还是受到外部污染

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 248 (2024) 116272



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-pharmaceutical-and-biomedical-analysis



Estimation of the time of zolpidem intake and differentiation between consumption and external contamination using MALDI-MSI for investigations on single hair samples

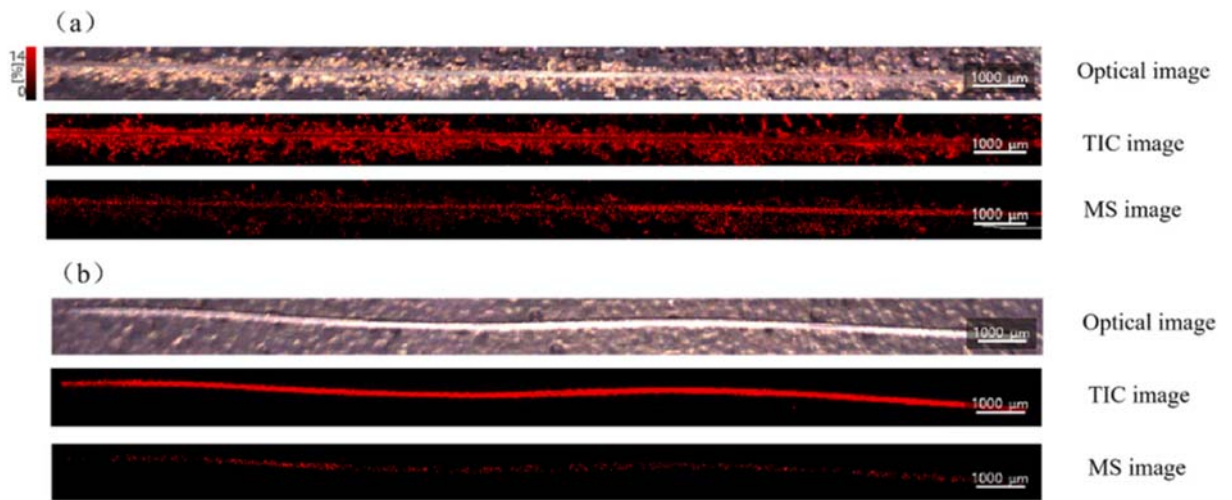
Jiao-Jiao Ji^{a,b,1}, Jiaman Lin^{a,1}, Xin Wang^a, Hang Chen^a, Qiran Sun^a, Duoqi Xu^a, Ping Xiang^a, Junling Dun^c, Hui Yan^{a,*}, Min Shen^{a,*}

研究单位:

中国上海市法医学重点实验室 司法鉴定科学研究院法医毒物学研究所
中国刑事警察学院法医学学院
岛津企业管理(中国)有限公司

摘要: 在法医实践中, 估算药物摄入时间(事件发生时间)以及区分药物摄入和外部污染对于解读毛发分析结果至关重要。在此, 我们提出了一种用于对完整毛发进行原位分析的基质辅助激光解吸/电离质谱成像(MALDI-MSI)方法。我们采用纵向切割单根毛发的方法, 对一起药物辅助性侵犯(DFSA)案件受害者的真实毛发样本以及浸泡过唑吡坦的毛发进行了分析。MALDI-MSI分析显示, 在事件发生25天后采集的该DFSA受害者的三根单根毛发中, 唑吡坦阳性片段分布在距发根4至6毫米或6至8毫米处, 浓度范围为0.1至5.7皮克/毫米, 这与使用液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)进行分段分析的结果一致。估算出的药物摄入时间大约在采样前20至30天, 这与已知的药物摄入时间相符。这种MALDI-MS方法能够对单根毛发中的痕量物质进行成像分析, 并且可以直观地反映出药物服用时间。此外, 通过浸泡方式附着的唑吡坦主要分布在毛发纵轴的两侧, 而在DFSA受害者毛发的毛干中部检测到的唑吡坦则是摄入后存在的。未清洗和清洗后的毛发的MALDI-MS图像表明, 通过清洗可以减少外部附着药物的量, 不过药物仍会残留在表层(毛小皮)的两侧。因此, 利用MALDI-MSI进行可视化分析能够通过反映药物在毛发中的分布和沉积位置, 来区分药物摄入和污染情况。

研究用设备: iMScope QT



采用两种不同纵向切割方法对毛发样本进行的成像。

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38901156/>

5.7 通过质谱成像技术识别高脂饮食喂养小鼠中失调的胆汁酸代谢并进行空间可视化分析



Identification and Spatial Visualization of Dysregulated Bile Acid Metabolism in High-Fat Diet-Fed Mice by Mass Spectral Imaging

Qi Zhang^{1,2†}, Zhen-Hua Wu^{1,2,3†}, Shan-Shan Zhao^{1,2,3}, Jing Yang^{1,2,3}, Lei Chen^{1,2,3}, Xiao-Yu Wang^{1,2,3}, Zhan-You Wang^{1*} and Hui-Xin Liu^{1,2,3*}

研究单位：

中国医科大学健康科学研究院

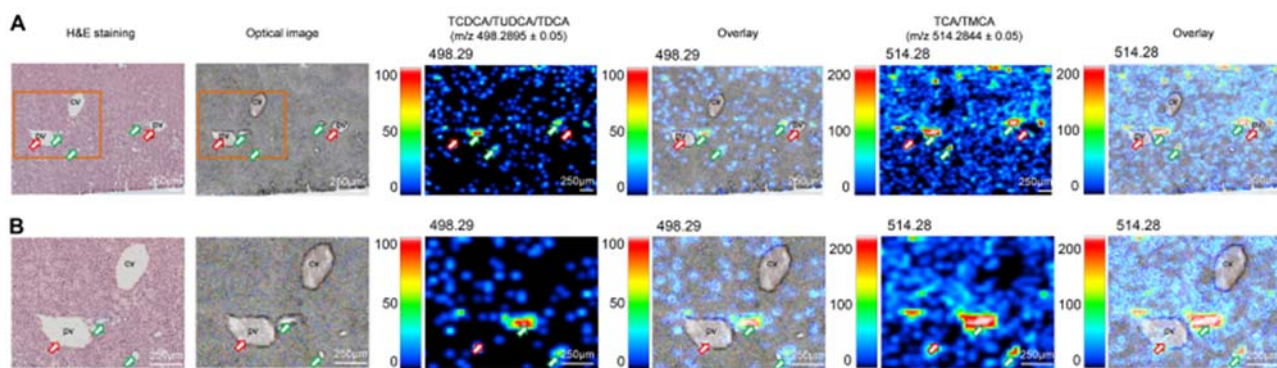
中国医科大学生命科学学院

中国医科大学辽宁省肥胖与糖脂代谢性疾病重点实验室

摘要：总胆汁酸（BA）水平及特定胆汁酸代谢物的变化与代谢性疾病、胃肠道疾病和肝癌相关。胆汁酸已被证实是重要的信号分子，能够在肠肝循环中实现组织间的精准沟通。肝脏作为胆汁酸的生成部位，在门静脉周围区域与小叶中心区域呈现出生理和功能上的分区差异。

此外，胆汁酸代谢在肠道中也存在区域差异。然而，目前尚无可用方法来检测肠肝循环中胆汁酸的空间分布和分子特征。在此，我们展示了高空间分辨率（3 μm）且质量精度高的基质辅助激光解吸电离（MALDI）质谱成像（MSI）技术在胆汁酸和 N-1-萘基邻苯二甲酸（NPA）成像中的应用。我们的研究结果能够清晰确定小鼠肝脏、回肠和结肠组织切片上胆汁酸的分区模式和区域差异特征，并且基于 NPA 还能确定胆汁酸的相对含量。总之，我们的方法提升了对胃肠道组织切片上胆汁酸进行空间定位和定量研究的可行性，同时表明 MALDI-MSI 是一种有价值的工具，可用于研究和定位不同组织类型中的多种胆汁酸分子，有助于更好地理解胆汁酸在胃肠道疾病背后所起的作用。

研究用设备：iMScope Trio



成像质谱展现高脂饮食小鼠肝脏内胆汁酸代谢分区模式图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35433798/>

5.8 基质辅助激光解吸电离质谱成像揭示了在阿尔茨海默病小鼠模型中，与认知相关脑区的硫代鞘糖脂和甘油磷酸肌醇类物质含量下降

Talanta 266 (2024) 125022



Contents lists available at ScienceDirect

Talanta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/talanta



MALDI mass spectrometry imaging discloses the decline of sulfoglycosphingolipid and glycerophosphoinositol species in the brain regions related to cognition in a mouse model of Alzheimer's disease

Qi Zhang^{a,b,1}, Yan Li^{a,b,1}, Ping Sui^{a,b}, Xue-Heng Sun^{a,b}, Yufei Gao^{a,b}, Chun-Yan Wang^{a,b,c,*}

研究单位：

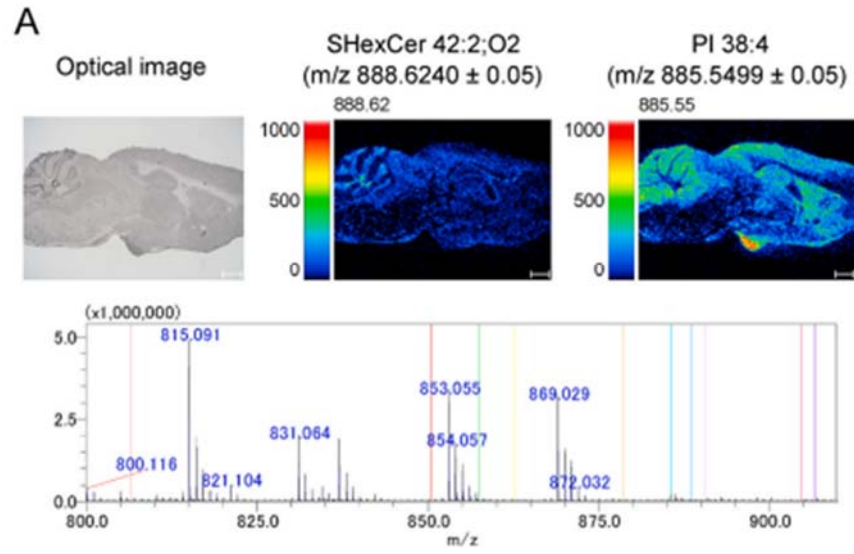
中国医科大学健康科学研究院辽宁省神经系统重大慢性病重点实验室

中国医科大学健康科学研究院教育部医学细胞生物学重点实验室

吉林医药学院基础医学院转化医学实验室

摘要：衰老和神经退行性疾病伴随着大脑中的脂质紊乱。理解脂质含量和功能活性的变化仍是一项挑战，这不仅是因为脂质发挥生物活性的领域众多，还因为在鉴定脂质及其代谢物方面存在技术限制。在本研究中，我们旨在通过使用质谱成像（MSI）技术，评估在类似阿尔茨海默病（AD）的病理状态下，大脑脂质是如何发生改变的。通过基质辅助激光解吸电离（MALDI）MSI 检测，比较了 APP/PS1 小鼠与年龄匹配的野生型（WT）小鼠大脑中脂质的空间分布和相对丰度。这些比较与使用分光光度法分析不同脑区硫脂相对含量的结果相关联。研究发现，APP/PS1 小鼠和野生型小鼠大脑中的脂质存在显著变化：八种硫代糖鞘脂类物质，即硫脂/硫酸化己糖神经酰胺（ShexCer），以及两种甘油磷酸肌醇（GroPIIn）类物质，PI 36:4 和 PI 38:4。APP/PS1 小鼠大脑中这些 ShexCer 和 GroPIIn 类物质空间分布的减少，与学习和记忆相关的脑区有关。与年轻的野生型小鼠相比，老年野生型小鼠的这些 ShexCer 和 GroPIIn 类物质水平显著下降。我们的研究结果为评估大脑脂质代谢对衰老和神经退行性变大脑的影响提供了技术线索。硫脂和 GroPIIn 的减少可能是大脑衰老和 AD 病理过程中的关键标志物。适当的脂质补充可能作为 AD 治疗策略具有重要潜力。

研究用设备：iMScope Trio



基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI) 显示 PP/PS1 小鼠大脑中脂质分布图

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914023007737>

5.9 短期高脂饮食加速小鼠结肠炎进展，且与血液代谢组和肠道基因表达的变化相关



Short-Term High-Fat Diet Fuels Colitis Progression in Mice Associated With Changes in Blood Metabolome and Intestinal Gene Expression

Zhen-Hua Wu^{1,2,3†}, Jing Yang^{4†}, Lei Chen^{1,2,3}, Chuang Du^{1,2,3}, Qi Zhang¹, Shan-Shan Zhao^{1,2,3}, Xiao-Yu Wang^{1,2,3}, Jing Yang^{1,2,3}, Yang Liu^{1,3}, Demin Cai⁵, Jian Du^{4*} and Hui-Xin Liu^{1,2,3*}

研究单位：

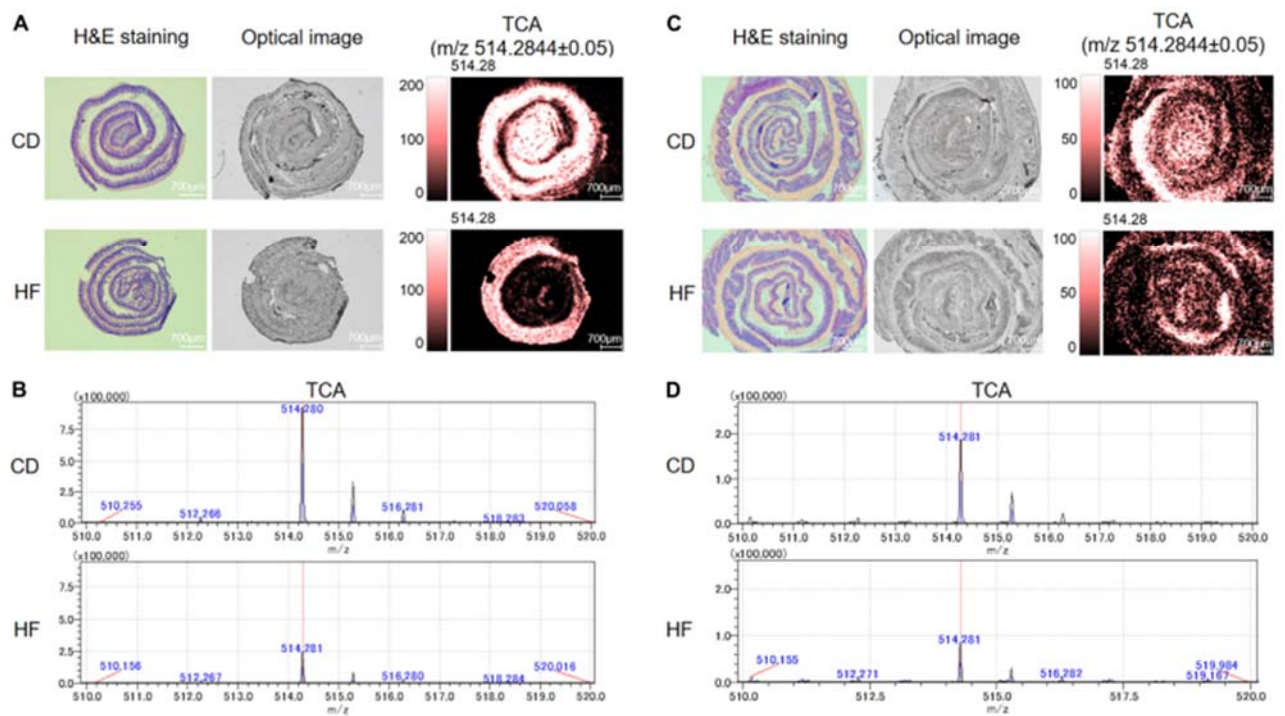
中国医科大学健康科学研究院

中国医科大学生命科学学院

中国医科大学辽宁省肥胖与糖脂代谢性疾病重点实验室，等

摘要：临床病例和动物实验表明，高脂（HF）饮食与炎症性肠病（IBD）有关，但具体机制尚未完全明确。长期高脂饮食诱导的肥胖与炎症性肠病之间的密切联系已有充分的文献记载。然而，关于短期高脂喂养对肠道炎症风险，尤其是对代谢稳态破坏风险的影响，相关评估较为有限。在本研究中，我们分析了小鼠短期高脂喂养后的代谢谱，并测试了其对2,4,6-三硝基苯磺酸（TNBS）诱导的结肠炎的易感性。结果显示，与对照饮食（CD）相比，高脂组小鼠的脂肪酸（FA）、氨基酸（AA）和胆汁酸（BA）代谢发生了显著变化。高脂喂养的小鼠饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸含量增加，色氨酸（Trp）含量减少。此外，通过基质辅助激光解吸/电离质谱成像（MALDI-MSI）发现，高脂组小鼠回肠和结肠中牛磺胆酸（TCA）的空间分布紊乱。高脂预饲后，经TNBS诱导的小鼠与对照饮食组小鼠相比，出现了更严重的结肠溃疡和组织学损伤。另外，在高脂预饲条件下，TNBS灌肠诱导了更高的黏膜促炎细胞因子基因表达。总体而言，我们的研究表明，高脂饮食可能通过扰乱脂质、氨基酸和胆汁酸的代谢稳态以及炎症基因表达来促进结肠炎的发展。

研究用设备：iMScope Trio



通过基质辅助激光解吸电离质谱成像（MALDI-MSI）检测回肠和结肠区域内牛磺胆酸（TCA）分布的质谱离子图像和单像素质谱图

原文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747264/>

附录 应用岛津仪器一览表

章节题目	应用岛津仪器	页码
2.1 美沙酮及其代谢物的定量分析:运用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定尸检案例中的 EDDP 和 EMDP	LCMS-8050	11-12
2.2 采用灵敏的气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 方法测定患有结直肠癌大鼠粪便中的高浓度亚硝胺	GCMS-TQ8050	13-14
2.3 新型液相色谱串联质谱法用于移植受者血浆超滤液中游离他克莫司测定的开发与验证	LCMS-8050	15-16
2.4 非小细胞肺癌患者血浆中贝伐珠单抗定量结果的比较:基于液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS)、酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 和微流控免疫分析法等生物分析技术的对比	LCMS-8050、 LCMS-8060	17-18
2.5 实用液相色谱-串联质谱法用于同时定量测定人血清中阿米替林、去甲替林及其羟基代谢物法等生物分析技术的对比	LCMS-8050	19-20
2.6 采用液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中伊曲康唑及其 CYP3A4 介导的代谢物 (包括 N-去烷基伊曲康唑) 及其临床应用	LCMS-8050	21-22
2.7 治疗中被忽视的组织间隙与疟疾复发的问题	LCMS-8050	23-24
2.8 具有无功能性布鲁顿酪氨酸激酶的 X 连锁免疫缺陷小鼠可免受脓毒症诱导的多器官功能衰竭	LCMS-8050	25-26
2.9 通过长链脂肪酸制剂进行肠道给药以实现奥利司他的淋巴转运及全身分布	LCMS-8050	27-28
2.10 夏枯草通过诱导吡咯胺 2,3 -双加氧酶 1 表达及调节性 T 细胞扩增减轻实验性自身免疫性甲状腺炎	LCMS-8050	29-30
2.11 供体 CYP3A5 基因多态性对肾移植受者他克莫司肾内浓度预测的价值评估:单独预测难以实现	LCMS-8050	31-32
2.12 聚乙二醇化脂联素受体激动剂 (AdipoRon) 衍生物对胰岛素缺乏及高脂饮食条件下糖脂代谢的改善作用研究	LCMS-8050	33-34
2.13 三七皂苷与阿司匹林联用通过调节花生四烯酸代谢增强血小板抑制作用并减轻胃损伤	LCMS-8050	35-36
2.14 改进的高效液相色谱串联质谱法用于测定儿科血浆中英夫利昔单抗含量及其在治疗药物监测中的应用	LCMS-8060NX	37-38
2.15 一种经过全面验证的用于定量检测非小细胞肺癌患者血浆样本中贝伐珠单抗的液相色谱-串联质谱法及其在治疗药物监测中的意义	LCMS-8050CL	39-40
2.16 肠道微生物群对巯基嘌呤肠道毒性和药代动力学的调节作用	LCMS-8050CL	41-42

3.1 探究 2 型糖尿病患者中与动脉僵硬度相关的血浆代谢物	GCMS-TQ8040	43-44
3.2 中药大建中汤干预结肠癌患者腹腔镜结肠切除术后胃肠道症状的前瞻性随机对照研究	LCMS-8050、 GCMS-TQ8040	45-46
3.3 基于多组学分析溶血磷脂酸与脑脊液生物标志物及阿尔茨海默病病情进展的关联	LCMS-8050	47-48
3.4 腹腔镜袖状胃切除术后粪便胆汁酸、肠道微生物组成及多样性改变的研究	LCMS-8050	49-50
3.5 微生物组-代谢组学研究显示,速效救心丸可减轻与脂肪酸代谢相关的急性心肌梗死	GCMS-TQ8050	51-52
3.6 一项靶向代谢组学研究:通过血浆中脂质和氨基酸的改变可区分精神分裂症患者与健康对照者	LCMS-8050	53-54
3.7 基于多组学技术解析胆汁代谢组改变及其在胆胰恶性肿瘤早期诊断中的潜力研究	GCMS-TQ8040NX	55-56
3.8 基于广靶血浆代谢组学对日本汉方药物麻苳汤在健康人体中的表型分析	LCMS-8050	57-58
3.9 LimeMap: 脂质介质代谢途径综合图谱	LCMS-8050	59-60
3.10 一项 TOFI_Asia 子研究:利用临床代谢组学液相色谱-质谱研究确定长期在-80°C 储存后用于统计建模的生物样本的完整性	LCMS-9030	61-62
3.11 通过多组学分析探索阿尔茨海默病神经影像学倡议队列中的血液代谢物生物标志物	LCMS-9030	63-64
3.12 极性扩展液相色谱-三重四极杆质谱法用于同时进行亲水和疏水代谢物分析	LCMS-8060NX	65-66
4.1 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 信号通路调控小鼠中星形胶质细胞介导的神经血管耦合:对脑衰老的意义	LCMS-8050	67-68
4.2 褪黑素代谢物 N1-乙酰基- 5-甲氧基犬尿胺可促进年轻和衰老小鼠的长期物体记忆	LCMS-8050	69-70
4.3 磷脂酰胆碱 34:1 在溃疡性结肠炎发生、发展及治疗中的作用	iMScope Trio	71-72
4.4 为出具法医学鉴定意见,采用超高效液相色谱-串联四极杆质谱 (UHPLC-QqQ-MS/MS) 法进行死后糖化血红蛋白 (HbA1c) 和糖化白蛋白浓度测定	LCMS-8050	73-74
4.5 通过电荷衍生生化及液相色谱-质谱-多反应监测法检测人尿沉渣样本中的足细胞蛋白	LCMS-8050	75-76
4.6 一种利用液相色谱-串联质谱法同时提取/衍生化定量干血斑中维生素 D 的策略:在新冠病毒检测受试者生物标志	LCMS-8060NX	77-78

物研究中的应用		
4.7 一种简单、快速、灵敏的液相色谱-串联质谱法用于定量生物样品中的 NAD (H)：通过测量血浆 NAD (H) 监测脑部病理生理学	LCMS-8060NX	79-80
4.8 牛磺酸缺乏的猫存在胆汁酸代谢受损、线粒体转运 RNA 的牛磺酸修饰以及胆汁酸与牛磺酸的结合缺陷的问题	LCMS-8050	81-82
4.9 一种用于人体血清中全脂质组分析和维生素 D 代谢物定量的小型化综合方法	GCMS-TQ8040、 LCMS-8060	83-84
4.10 一项随机临床试验：探究膳食胆碱补充剂提升肾功能正常受试者空腹氧化三甲胺 (TMAO) 水平的作用及鸡蛋的差异表现	LCMS-8050	85-86
4.11 代谢组学分析显示，血清 L-焦谷氨酸是系统性红斑狼疮潜在的诊断生物标志物	LCMS-8050CL	87-88
5.1 高分辨率成像质谱技术与转录组学分析相结合揭示了乳腺癌原发肿瘤部位磷脂酰肌醇的脂肪酸组成与免疫检查点通路之间存在关联	LCMS-8050、 iMScope Trio	89-90
5.2 通过高空间分辨率基质辅助激光解吸/电离-离子阱-飞行时间串联质谱成像技术描绘掺入头发中的药物纵向和横向分布情况	iMScope Trio	91-92
5.3 基于伴有 4K 重排的肺癌软脑膜癌病模型：奥希替尼对双调蛋白介导的阿来替尼耐药性的克服作用研究	iMScope Trio	93-94
5.4 姜黄素衍生物酮式结构与 A β 寡聚体及纤维蛋白结合特异性研究：强力结合寡聚体而不结合纤维蛋白的机制解析	iMScope Trio	95-96
5.5 基于血涂片的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱成像：方法开发与评估	iMScope Trio	97-98
5.6 使用基质辅助激光解吸电离-质谱成像 (MALDI-MSI) 技术对单根毛发样本进行研究，以估算唑吡坦的摄入时间，并区分其是被摄入体内还是受到外部污染	iMScope QT	99-100
5.7 通过质谱成像技术识别高脂饮食喂养小鼠中失调的胆汁酸代谢并进行空间可视化分析	iMScope Trio	101-102
5.8 基质辅助激光解吸电离质谱成像揭示了在阿尔茨海默病小鼠模型中，与认知相关脑区的硫代鞘糖脂和甘油磷酸肌醇类物质含量下降	iMScope Trio	103-104
5.9 短期高脂饮食加速小鼠结肠炎进展，且与血液代谢组和肠道基因表达的变化相关	iMScope Trio	105-106

分析测试仪器客服热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

本公司在此对中国地图标注信息的行为仅限于表明本公司在中国各地分支机构的区域分布状况, 不作为任何测绘、绘制或其他用途。

本产品资料所宣传的内容, 以本版本为准, 资料中的试验数据除注明外均为本公司的试验数据。本资料所有信息仅供参考, 如有变动恕不另行通知。

岛津企业管理(中国)有限公司 / 岛津(香港)有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

北京

北京市朝阳区朝外大街16号中国人寿大厦14层
邮政编码: 100020
电话: (010)8525-2310/2312 传真: (010)8525-2531

沈阳

沈阳市青年大街167号北方国际传媒中心11层
邮政编码: 110016
电话: 024-23255577 传真: (024)2325-5577

西安

西安市锦业一路56号研祥城市广场A座501
邮政编码: 710065
电话: 029-62737878 传真: (029) 6273-7879

乌鲁木齐

乌鲁木齐市中山路339号中泉广场14H座
邮政编码: 830002
电话: (0991)230-6271/6272 传真: (0991)230-6273

郑州

郑州市中原路220号裕达国际贸易中心A座20层2011室
邮政编码: 450007
电话: (0371)8663-2981/2983 传真: (0371)8663-2982

上海

上海市徐汇区宜州路180号华鑫慧享城B2栋
邮政编码: 200233
电话: (021)3419-3888 传真: (021)3419-3666

成都

成都市锦江区创意产业商务区三色路38号博瑞·创意成都写字楼
邮政编码: 610063 B座12层
电话: (028)8619-8421/8422 传真: (028)8619-8420

南京

南京市鼓楼区汉中路2号亚太商务楼27层B座
邮政编码: 210005
电话: (025)8689-0258 传真: (025)8689-0237

重庆

重庆市渝中区长滨路2号来福士A座601
邮政编码: 400011
电话: (023)6380-6057 传真: (023)6380-6551

武汉

武汉市武昌区临江大道96号武汉万达中心31层3112室
邮政编码: 430060
电话: (027) 5908-0488 传真: (027) 5908-0470

广州

广州市天河区高唐路230号广电智慧大厦
邮政编码: 510656
电话: (020) 3718-3888 传真: (020) 3718-3804

昆明

昆明市青年路432号天恒大酒店 908室
邮政编码: 650021
电话: (0871)6315-2986/2987 传真: (0871)6315-2991

深圳

深圳市南山区粤海街道高新南七道18号高新技术产业园区R3-B座一楼
邮政编码: 518057
电话: (0755)8340-2852 传真: (0755)8389-3100

长沙

湖南省长沙市芙蓉区解放西路188号国金中心T1大楼3115室
邮政编码: 410005

香港

香港九龙尖沙咀海洋中心1028室
SUITE 1028,OCEAN CENTRE,HARBOUR CITY,
TSIM SHA TSUI,KOWLOON,HONG KONG
电话: (00852)2375-4979 传真: (00852)2199-7438

株式会社 岛津制作所

604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1
电话: 81(75)823-1111 传真: 81(75)811-3188
URL: <http://www.shimadzu.com>

本书中所记载的公司名称、产品服务名称及商标均为株式会社岛津制作所
的注册商标或商标。本书中有未标明 TM 标志和 © 标志之处。
本书中所使用的其他公司的商号、商标的所有权非株式会社岛津制作所所有。