



让精准医学  
更精准

赛默飞临床组学研究解决方案

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# 健康中国 2030

## 赛默飞用创新引领精准医学革命



### 2019年7月15日，国务院发布《意见》指出：

改革开放以来，我国居民生活方式和疾病谱不断发生变化。针对**心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病**四类慢性病以及**传染病、地方病**，需加强防控。

2019年7月，国务院印发了《国务院关于实施健康中国行动的意见》。《意见》明确了三个方面的专项行动：

- ① 全方位干预健康因素
- ② 维护全生命周期健康
- ③ 加强重大疾病防控

**心脑血管患者：2.94亿；**

**慢阻肺患者：近1亿；**

**糖尿病患者：9700万；**

**新发癌症病例：380万/年；**

赛默飞世尔科技（以下简称“赛默飞”）通过多维度的多组学发展战略，为中国市场量身定制解决方案。以创新的技术、知识、软件及云端系统推进精准医学的研发，开发出针对中国的临床检验、测试的产品和服务。赛默飞致力于成为政府、科研院所、医学检验所和分子诊断公司的首选精准医学合作伙伴。



# 目 录

赛默飞为全球提供先进的设备和专业知识

精准医学与生命组学 4



精准诊断 —— 疾病标志物：破解健康悬梁之剑 6



精准分型 —— 蛋白基因组：让癌症分型更精准 11



精准治疗 —— 治疗新靶标：突破新药研发瓶颈 13



生命大数据 —— 样本数字化：多组学层次的大数据 16



## 人群研究

- 大人群队列的基因分型和蛋白分型
- 服务药物基因组研究
- 构建国际标准生物样本库



## 转化医学研究

- 构建从生物标志物的发现到产业验证的可靠工作流程
- 提供专业科学知识和支持



## 分子诊断

- 为检测试剂开发提供一站式平台和应用
- 国际标准的验证服务
- FDA 批准的伴随诊断试剂盒



## 靶向治疗

- 药物开发，制造、临床试验以及物流方案
- 细胞和基因治疗生产方案
- 伴随诊断试剂盒开发

# 精准医学与生命组学

精准医学：在大样本研究获得疾病分子机制的知识体系基础上，以生物医学特别是组学数据为依据，根据患者个体在基因型、表型、环境和生活方式等各方面的特异性，应用现代遗传学、分子影像学、生物信息学和临床医学等方法与手段，制订个性化精准预防、精准诊断和精准治疗方案。

近几年精准医学发展更是方兴未艾，从 2015 年初，奥巴马提出精准医学计划，意在大规模测定癌症病人的全基因组，获得大数据，挖掘癌症驱动基因，实现个性化精准用药，解决癌症对人类的威胁 2016 年初，拜登的癌症登月计划（Cancer Moonshot 2020）使精准医学计划正式落地。而国内相继启动的 HLPP（人类肝脏蛋白质组计划）、人类表型组计划等更是推进医疗发展精准化、数字化，其中基于高分辨质谱的蛋白质组学及代谢组学技术更是起到重要作用。

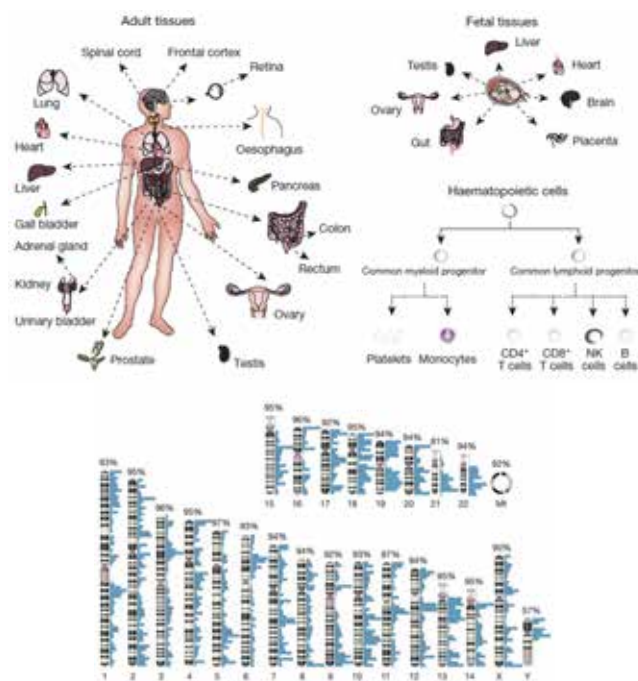


图 1. 人类蛋白质组草图  
(Nature, 2014, 509: 575; Nature, 2014, 509: 582)

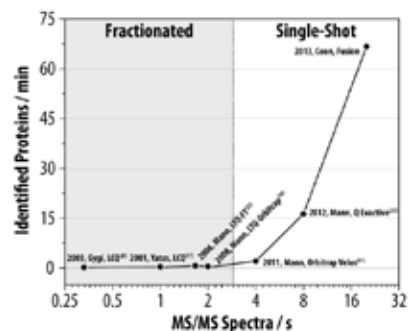


图 2. Orbitrap 解析速度已达每分钟 65 种蛋白  
(Mol Cell Proteomics, 2014, 13: 339)



# Orbitrap 让精准医学更精准

## 超高分辨率

1M at m/z 195 (Lumos)  
Mass range: 50-8000 m/z

## 稳定的超高质量精度

1 ppm 质量精度  
质量轴稳定, 无需频繁校正

## 超高灵敏度

媲美高端三重四级杆 ag-fg 级,  
分辨率与灵敏度兼得

## 宽动态范围

5~6 个数量级

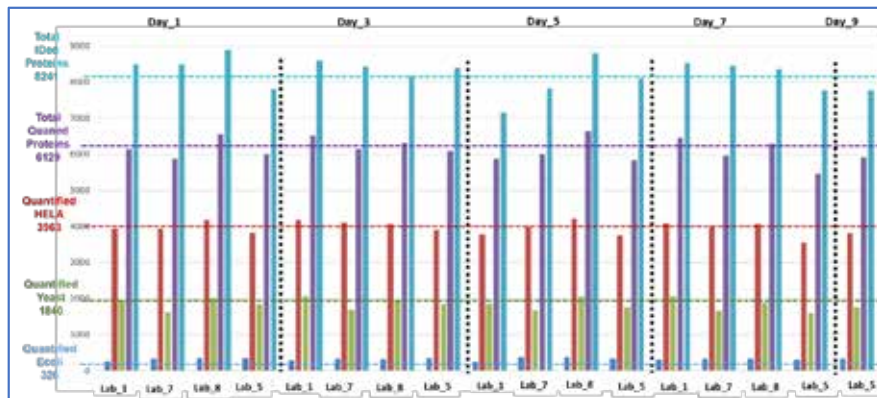
可靠鉴定

深度覆盖

精准定量

~8000 个蛋白质被鉴定 (1% FDR) 且 > 6000 个蛋白质被定量

Orbitrap (静电场轨道阱) 技术, 凭借其高分辨率、高灵敏度、高精度、高通量等特点, 在精准医学研究中可以轻松挖掘深度蛋白质及代谢物信息, 同时强大的仪器稳定性, 确保实验室间数据稳定, 目前已在全球多家实验室完成平行验证, 大大提高用户产能。



数据来源: 美国癌症登月计划

# 精准诊断——疾病标志物

## 破解生命健康的达摩克利斯之剑

\*发现、验证疾病标志物,用于更精准的疾病早期诊断、肿瘤良恶性判断、疾病疗效与预后监测



中心法则告诉我们,基因水平信息反映的是疾病发生的概率(即可能性),而蛋白质、代谢物作为生命活动的最终执行者,其状态的改变更为直接地反映了疾病的发生、发展状况。事实上,大部分的疾病标志物都是蛋白质或代谢物,相比于基因来说,蛋白质及代谢物更适合作为一种动态指标,精准地发现与诊断疾病(图1)。但是目前,疾病标志物,尤其是肿瘤标志物单一、特异性差、灵敏度低的现实,让疾病,尤其是癌症,成为悬在每个人头顶上的达摩克利斯之剑,时刻威胁着人们的生命健康。

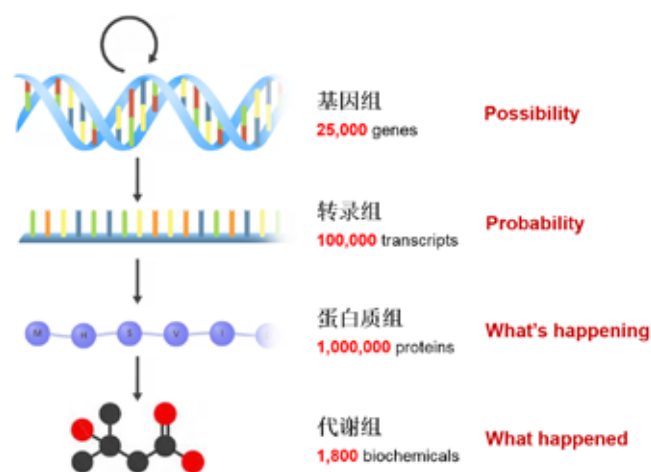


图 1. 中心法则与疾病标志物

疾病标志物从发现到应用分为三个阶段:高通量发现(小规模样本中发现大量潜在标志物)、到初步验证(中等规模样本验证出较为可靠的标志物)、再到大规模确证(大规模样本确证获得最可靠的标志物)并临床应用。Orbitrap 超高分辨质谱是疾病标志物从发现到应用全流程的有效工具和必由之路(图2)。

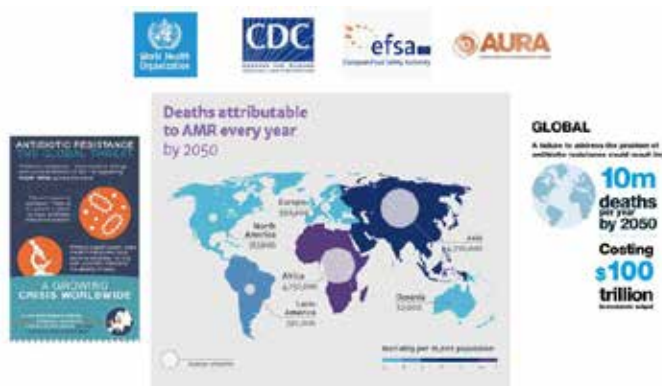


图 2. 基于 Orbitrap 的疾病标志物从发现到确证全流程

# 疾病标志物发现及应用

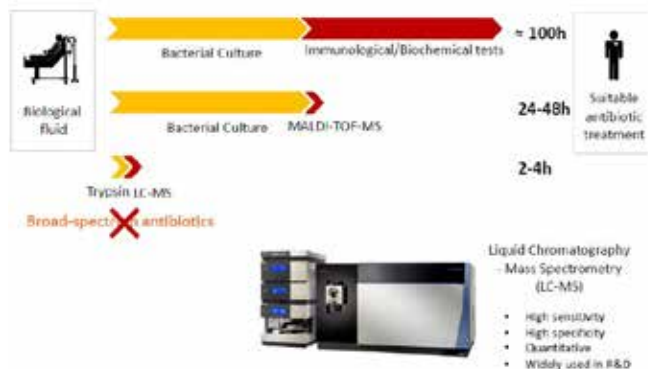
## 案例

### 抗菌事业新突破，感染致病菌标志物规模化发现及应用



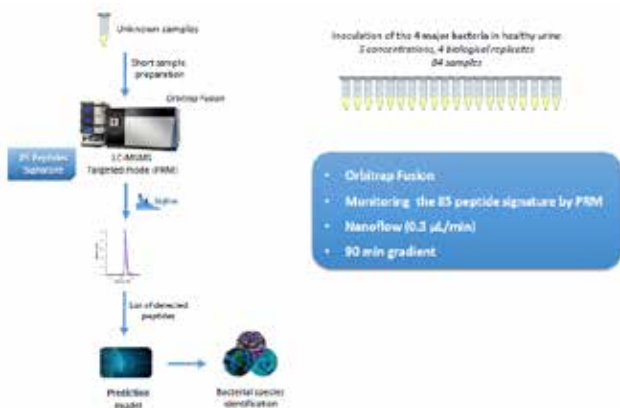
The next global challenge

抗生素耐药作为世界性医疗问题，其致死率正在逐年攀升，越来越受到广大医疗工作者的关注，作为该问题的主要原因——抗生素耐药问题，更是被国际组织定义为下一个国际医疗挑战。

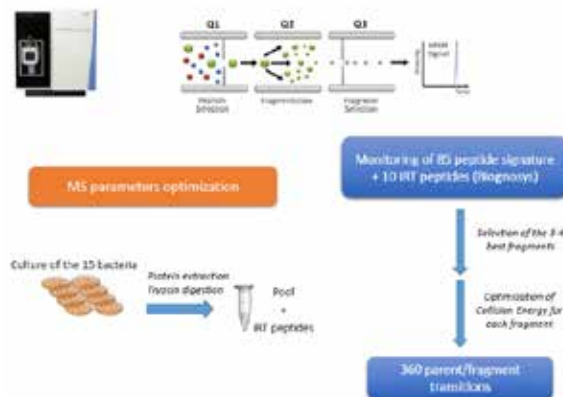


传统的免疫 / 生物化学检测方法需要耗费超过 100 小时病菌培养和检测时间，而基于 MALDI-TOF 质谱平台检测方案，虽然减少质谱检测时间，但是仍然解决不了需要针对致病菌培养的耗时间问题，往往也需要超过 24 小时检测时间。

## 方法 1 蛋白质组学技术 +AI 算法



图注：基于超高分辨质谱细菌特征肽段发现和细菌鉴定

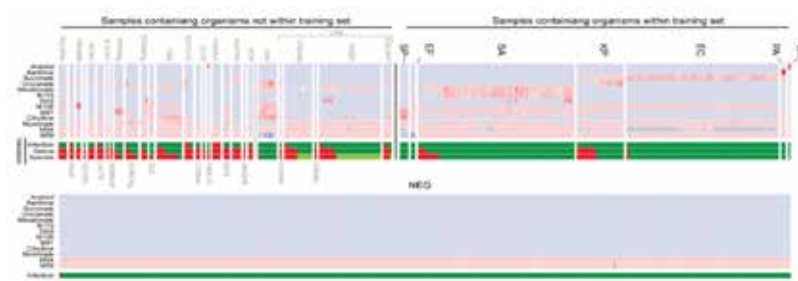


图注：基于 TSQ Aliti 的临床微生物鉴定

本研究采用 Orbitrap 超高分辨质谱仪方法，结合 DIA 采集模式以及机器学习模型，对接种致病菌的尿液样本进行鉴定，确定每种菌特有的标志肽段。然后利用这些标志肽段在组成未知的尿液样本中进行靶向蛋白质组学鉴定致病菌。通过这种方法，共建立了 15 种尿道感染致病菌的肽段标志物。这 15 种致病菌覆盖了 84% 以上的尿道感染病例，是最常见的几种致病菌。利用赛默飞质谱同平台互通优势，迅速将 PRM 的特征肽段结果转化到三重四极杆质谱（TSQ Aliti）用于临床微生物鉴定。根据肽段标志物的种类和丰度，可以在 4 小时之内实现对尿液样本的快速鉴定，判断其致病菌的类型。

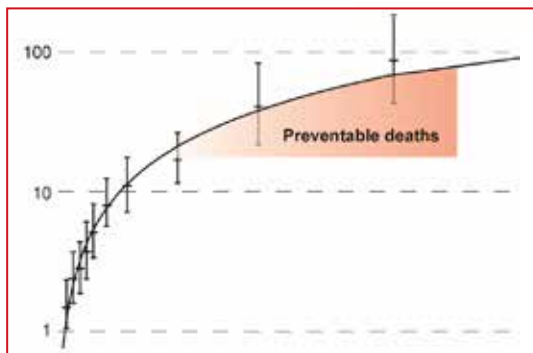
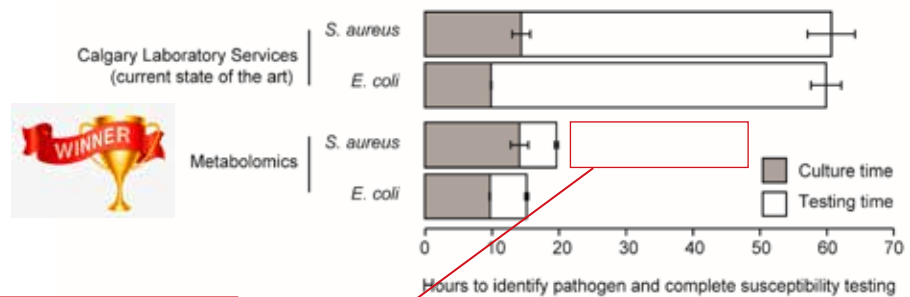


## 方法 2 代谢组学技术



	灵敏度 (%)	特异性 (%)
Culture growth	96.1	99.8
种属 ID	84	87

研究者利用赛默飞 Orbitrap 高分辨平台进行代谢组学分析，对血液样本中不同类型的菌群代谢物做了差异分析，很好地完成了菌群鉴定，并且随后做了耐药性分析，结果显示菌群代谢物对药物具有极高的敏感度，随后对 775 个样本进行了验证，该方法比现有手段节约 60% 的时间，从而大幅度降低感染病人的死亡风险。

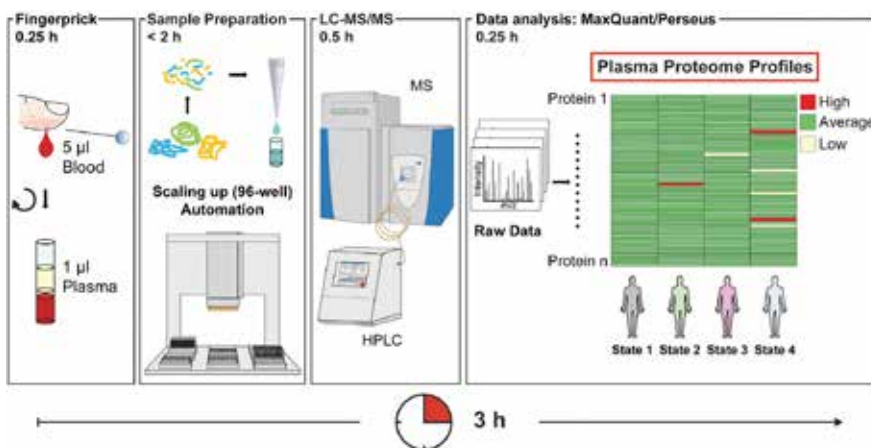




# 疾病标志物液体活检

## 1 3 个小时从采血到出报告

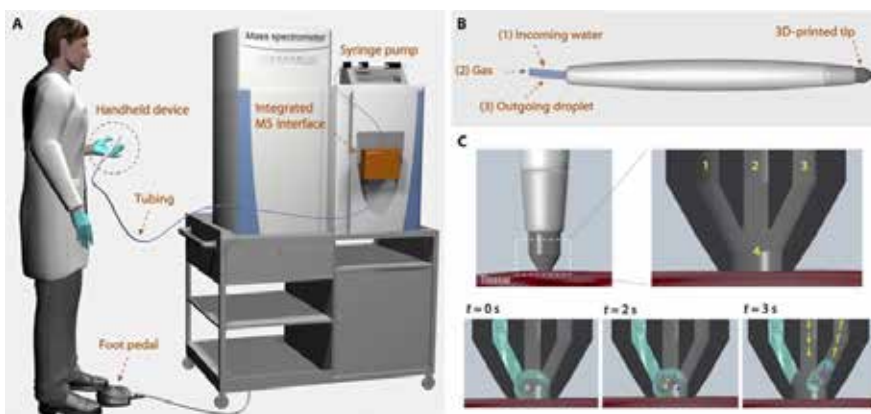
蛋白质组真正用于临床检测需要从样本前处理到获得结果的一整套简单、快速的分析流程。基于 Orbitrap 开发出的临床蛋白质组检测流程，从指尖采血、到大规模自动化的样品前处理、到 30 分钟快速质谱分析、再到高通量数据处理并最终获得报告，全程只需要 3 个小时，能获得 300 多种蛋白的定量结果，其中包含近 50 种 FDA 批准的疾病标志物。



图注：大样本临床蛋白质组检测流程的开发  
(Cell Systems, 2016, 2: 185)

## 2 “质谱笔”快速肿瘤组织定位

蛋白质组真正用于临床检测需要从样本前处理到获得结果的一整套简单、快速的分析流程。基于 Orbitrap 开发出的临床蛋白质组检测流程，从指尖采血、到大规模自动化的样品前处理、到 30 分钟快速质谱分析、再到高通量数据处理并最终获得报告，全程只需要 3 个小时，能获得 300 多种蛋白的定量结果，其中包含近 50 种 FDA 批准的疾病标志物。



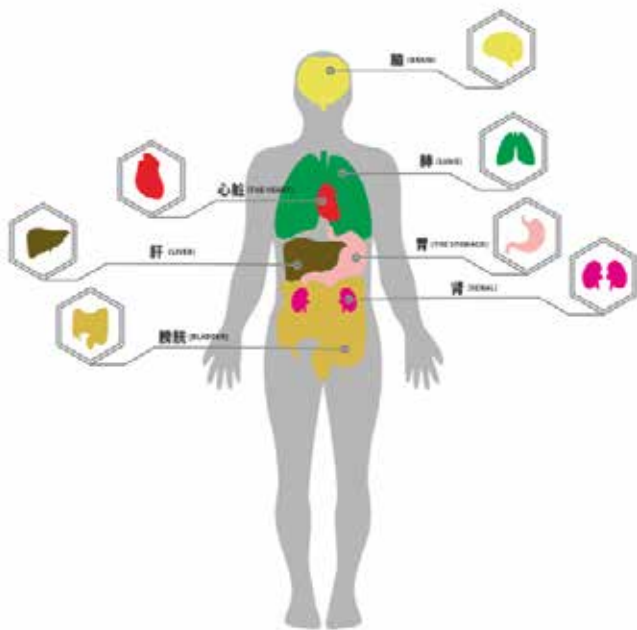
图注：“质谱笔”检测原理  
(Science Translational Medicine, 2017, 9: 406)

组织病理学诊断的传统方法是劳动和时间密集型的，可能延迟诊断和治疗过程中的决策。本研究开发一种用于快速和非破坏性诊断人类癌症组织的自动化和生物相容性手持质谱设备的发展——“MasSpec Pen”，能够控制并自动将离散的水滴输送到组织表面，从而有效提取生物分子。

利用 MasSpec Pen 对 20 个人类癌症组织切片和 253 个人类患者组织样本进行体外分子分析，其中包括来自乳腺、肺、甲状腺和卵巢的正常组织和癌组织。获得的多种潜在的癌症生物标志物，如代谢物、脂质和蛋白质。统计分析表明该方案可以达到高灵敏度 (96.4%) 的癌症预测，特异性 (96.2%)，准确性 (96.3%)，以及预测良性和恶性甲状腺肿瘤和肺癌的不同组织学亚型。值得注意的是，装置可以准确诊断肿瘤边缘区混合的组织学成分。最后，证明 MasSpec Pen 适用于在体内进行肿瘤小鼠模型手术时的癌症诊断，不会对动物造成任何可见的组织损伤或压力。研究结果证明，MasSpec Pen 有可能作为一种临床和术中技术用于体内外癌症诊断。

### 3

## 呼吸之间，疾病防控早发现



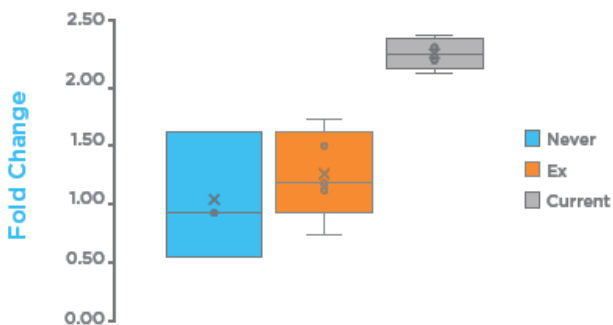
常见的疾病筛查方案有静脉血、B超、胸片、刮片、侵入性活检等手段，也会对患者自身带来不同程度的痛苦和伤害，欠缺疾病的预警机制。

通过对呼吸气中不同病灶代谢产生的生物标志物进行筛查，实现无创伤无痛苦的检测，凭借一口呼气，即可实现对多种疾病进行预警。

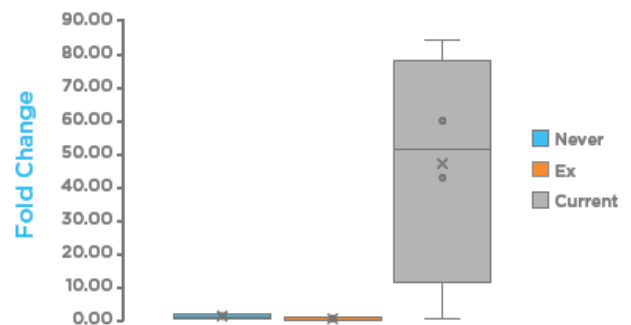
气相质谱分析手段具有延展性强，应用范围广阔的特性，可对生物标记物无偏向性检出，与传统的诊断技术相较，更具灵敏性，结果更具特异性及准确性的优势。

Compound	Never	Never	Never	Current	Current	Current	Current	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex
Benzene	0.96	1.59	0.45	4.21	2.40	1.99	0.32	0.30	0.67	0.76	0.54	0.71
2,5-Dimethylfuran	0.55	1.61	0.84	83.74	59.50	42.66	0.74	0.78	0.50	0.32	0.80	1.31
Toluene	0.35	1.49	1.16	13.70	7.29	6.29	0.74	0.94	0.40	0.46	0.38	2.16
Ethylbenzene	0.53	0.91	1.57	2.17	2.28	2.38	2.07	0.71	1.68	1.46	1.09	1.14
m/p-Xylene	0.49	0.85	1.66	1.90	2.06	1.84	2.12	0.75	1.66	1.52	0.96	0.95
o-Xylene	0.49	0.91	1.60	1.84	2.15	1.98	2.08	0.72	1.69	1.51	0.97	1.01

### ETHYLBENZENE



### 2,5-DIMETHYLFURAN



英国癌症研究院利用如上的全流程分析平台从肺癌患者的呼吸气中寻找潜在的生物标记物，开始了他们的临床研究。利用热脱附-GC-Orbitrap/MS分析平台，从上千个色谱峰中，寻找潜在的生物标记物，并实现其准确的定性定量分析。研究发现，2,5-二甲基呋喃化合物在呼吸气中的含量与吸烟行为有极高的相关性。

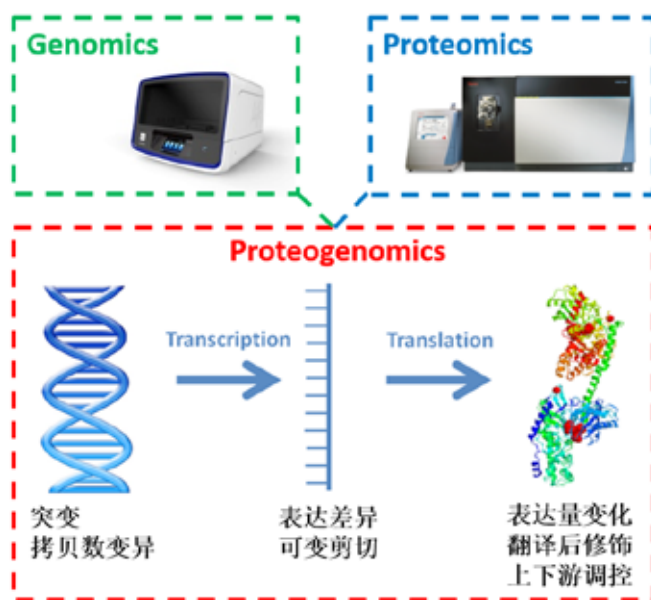
# 精准分型 —— 组学

## 不只是测序 —— 让癌症分型更精准

\* 整合基因组、转录组、蛋白质组，在蛋白质及后修饰层面对癌症分型，为个性化治疗提供新思路

在个性化医疗越来越被重视的大背景下，粗分型下的疾病治疗方案面临疾病分析视角的局限性，结果导致传统流水线式治疗模式被患者诟病，巨量的过度治疗或无效治疗也大量耗费公共医疗资源。所以，对疾病精准分型，从分子层面给出更精准信息变得非常急迫。

科学家在基因组和蛋白质组层面对肿瘤样本进行大规模分析，获得大数据，挖掘癌症机理，实现精准医学（Cell, 2015,163: 202; Nature, 2016, 534: 55; Cell, 2016, 166:755.）。随之而来的新名词——蛋白基因组学（Proteogenomics），即通过基因组学、转录组学和蛋白质组学的整合，在蛋白质水平上发现与验证肿瘤相关基因突变、表达量变化、所调控的下游分子等。





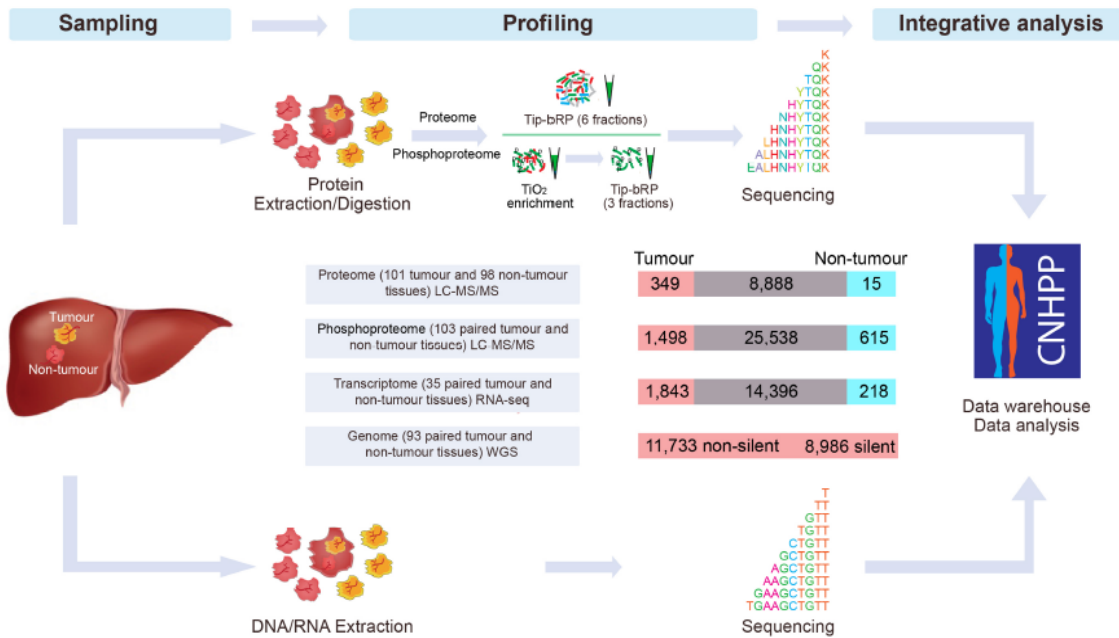
# 1

## 蛋白质组学助力早期肝细胞癌精准分型

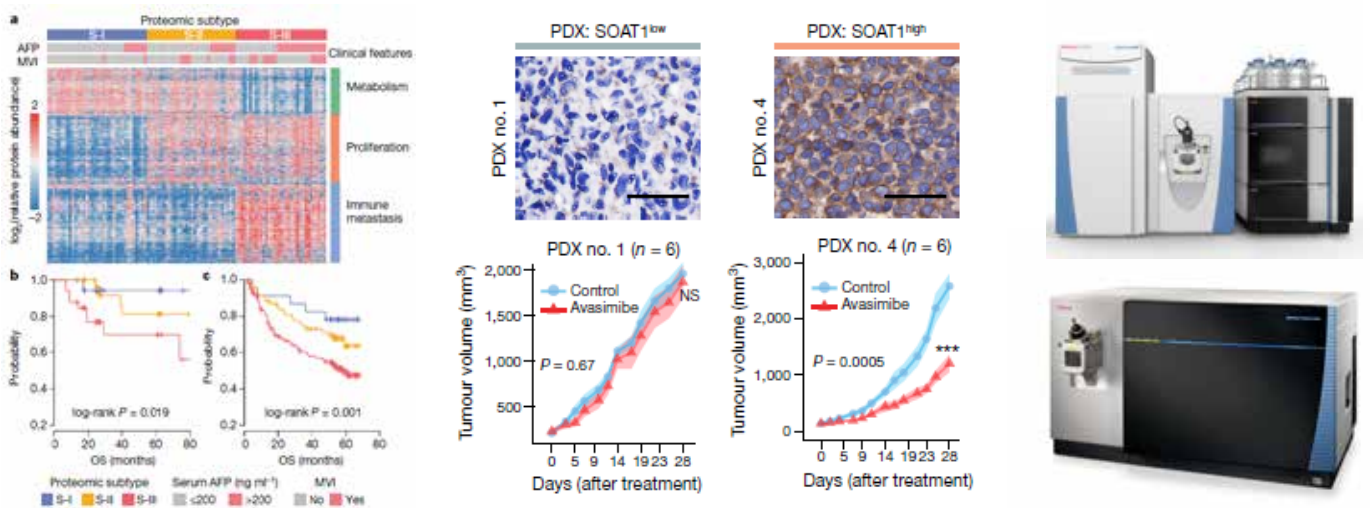
研究人员运用蛋白质组学和磷酸蛋白质组学等技术，针对 110 个与乙型肝炎病毒感染相关的临床早期肝细胞癌的成对肿瘤和非肿瘤组织进行分析。定量蛋白质组学数据突出了早期肝细胞癌的异质性：将该队列分层为亚型 S-I、S-II 和 S-III，每种亚型具有不同的临床结果。

通过蛋白质组学和磷酸化修饰组学对 HBV 相关的早期 HCC 中的特征蛋白和磷酸化信号通路进行研究分析，结果显示，在糖酵解、TGF  $\beta$  信号、integrin and Rho GTPases 等信号通路中，多个关键蛋白的磷酸化水平显著上调，暗示磷酸化修饰的调控在早期肝癌进程中的重要作用。

接下来，在 S-III 亚型的蛋白质组数据里发现，胆固醇代谢通路发生了重编程。负责将胆固醇转变成胆固醇酯储存的甾醇 O-酰基转移酶（Sterol O-Acyltransferase 1, SOAT1）其表达水平与肝癌患者较差的预后密切相关。SOAT1 的一种小分子抑制剂阿伐麦布（Avasimibe）在肝癌患者的人源肿瘤异种移植 (PDX) 模型上表现出良好的抗肿瘤效果，从而以实验表明阿伐麦布有望成为治疗预后较差肝细胞癌患者的靶向治疗药物。



图注：早期肝细胞癌蛋白基因组学检测流程  
( Nature, 2019, 567, 257-261 )





# 精准治疗 —— 治疗新靶标

## 加速突破新药研发创制之瓶颈

\* 一个平台研究蛋白质、后修饰、代谢物，筛选免疫反应、信号通路中的关键分子，发现药物治疗新靶标



绝大多数的药物治疗靶标都是蛋白质，例如肿瘤靶向药物多为激酶抑制剂，作用靶标为肿瘤信号通路中的激酶；抗体药物和细胞治疗多针对肿瘤细胞表面受体/抗原，介导免疫反应和细胞毒性（图 1）。研究表明，人体中全部的药物靶点蛋白超过 1 万种，而目前发现的靶点仅有 500 种左右。疾病的精准治疗亟待大量全新治疗靶标的发现与使用。

基于 Orbitrap 超高分辨质谱的蛋白质组分析是高通量发现潜在治疗靶标的利器。2015 年启动的人类免疫肽组学计划（HIPP, <https://www.hupo.org/Human-Immuno-Peptidome-Project>），即致力于使用蛋白质组学手段，收集并测定人细胞表面 MHC-I 与 MHC-II（或称 HLA）呈现的所有肽段序列，更透彻地理解免疫系统，指导并加快下一代疫苗的更透彻地理解免疫系统，指导并加快下一代疫苗的案的开发（图 2）。

基于 Orbitrap 超高分辨质谱的蛋白质组分析可以用于疫苗开发、治疗靶标发现、药物作用靶点研究等，突破新药研发创制瓶颈，让精准治疗更精准。

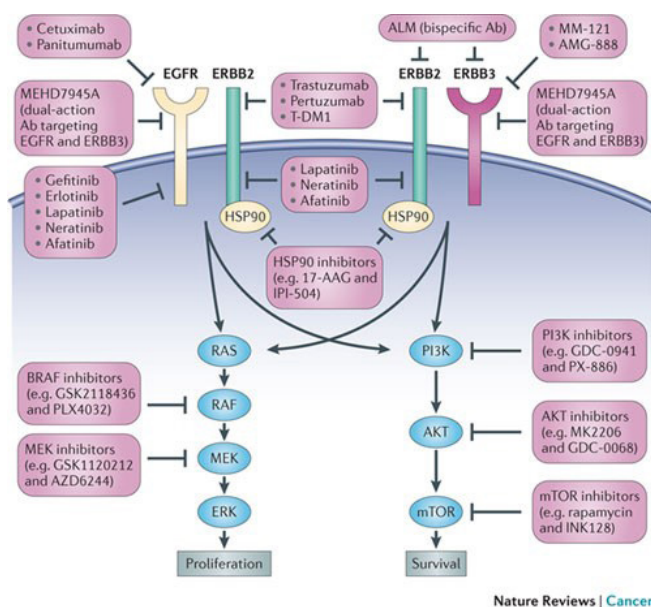


图 1. 激酶和细胞表面蛋白是重要的肿瘤治疗靶标  
(Nature Reviews Cancer, 2012, 12: 553)

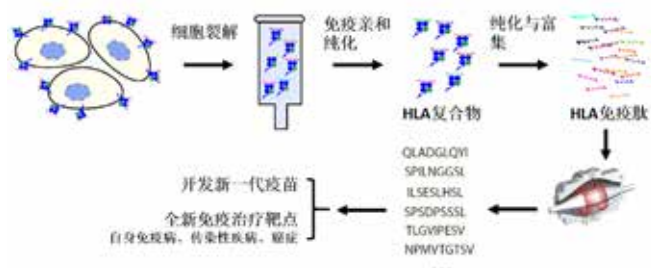
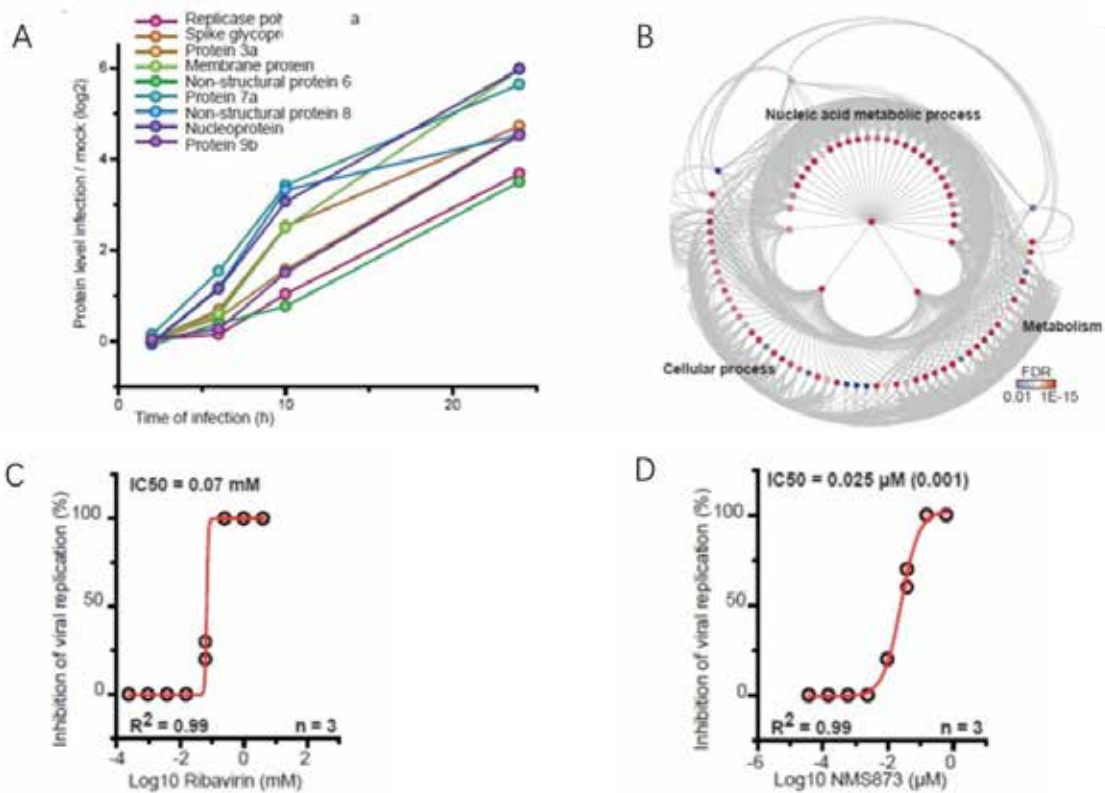
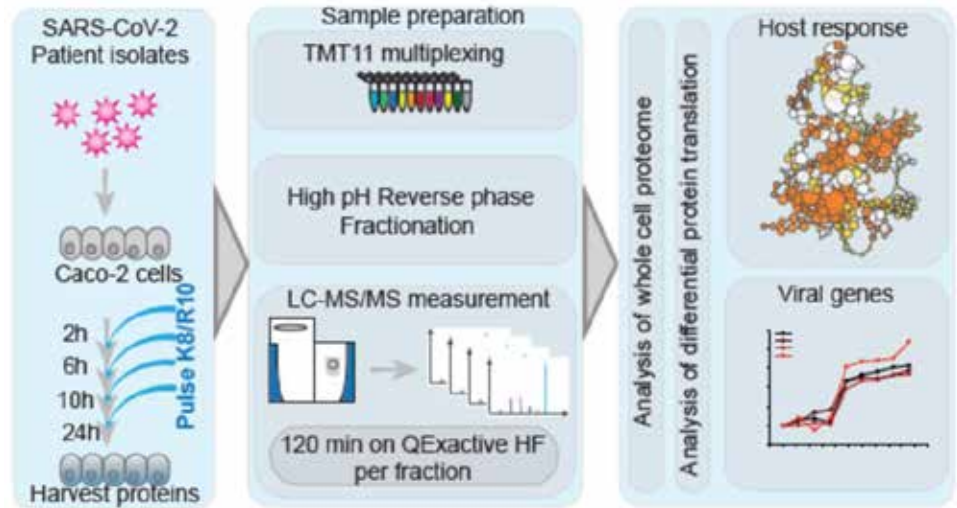


图 2. 基于免疫肽组学开发新一代疫苗与免疫治疗靶标  
(Mol Cell Proteomics, 2015, 14: 658)

## 1

## 探索新冠新疗法，蛋白质组学在行动

法兰克福大学医学病毒学研究所和歌德大学医学院团队发表最新研究中，建立感染 SARS-CoV-2 的 Caco-212 细胞模型，运用一种新颖的多重增强蛋白质动力学 (multiplexed enhanced protein dynamicsme, mePROD) 方法进行蛋白质组学分析，能够在高时间分辨率下确定转录组和蛋白质组的变化，加速确证病毒致病性相关的生物途径以及寻找潜在的药物靶标。



测试核苷酸合成抑制剂对细胞中 SARS-CoV-2 复制的影响，高达 10  $\mu$ M 的布雷奎纳，并不具有抗病毒的作用。相比之下，低浓度下的利巴韦林即可抑制 SARS-CoV-2 复制，这表明利巴韦林是可以进行进一步检测的候选药物。

此外，与蛋白质折叠相关的蛋白变化与病毒蛋白质较为一致，特别是 AAA 家族的六聚体 ATPase 酶 - p97。测试 p97 的小分子抑制剂 NMS-873 对 SARS-CoV-2 复制的影响。研究表明，NMS-873 在低纳摩尔浓度下即可完全抑制 SARS-CoV-2。

未来，蛋白质组检测将越来越多地应用于肿瘤免疫治疗方案的选择。通过蛋白质组学方法直接检测活检样本的肿瘤微环境，鉴定肿瘤细胞表面蛋白，根据表面抗原 / 免疫检查点的表达与呈现情况，个性化地制定治疗方案。

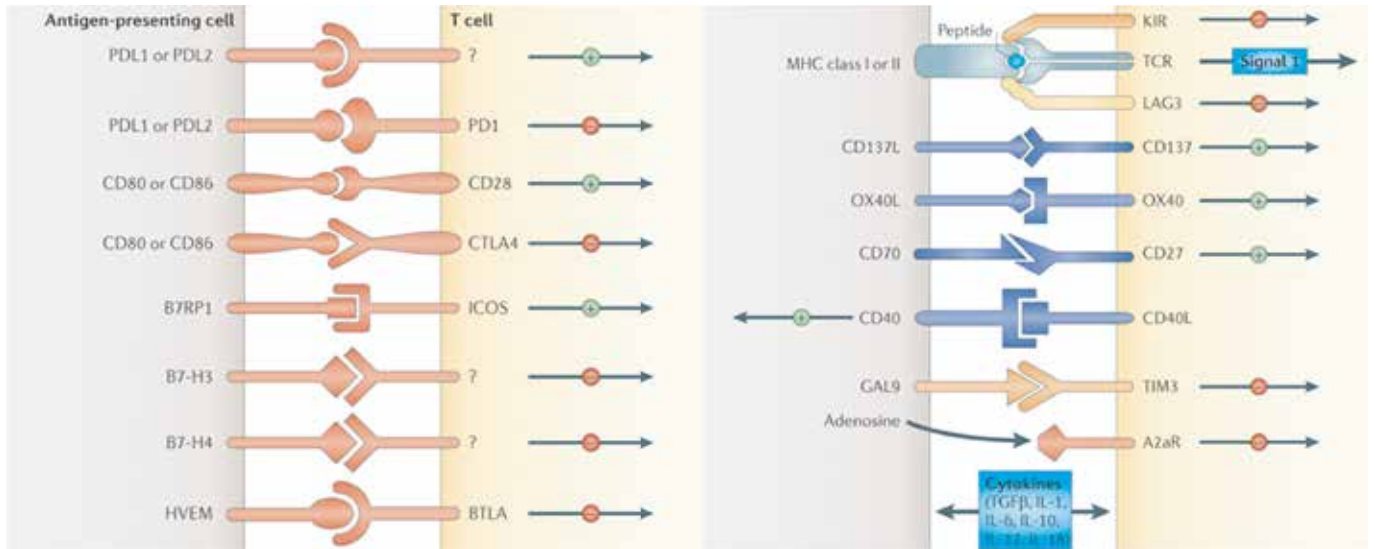


图 . 通过检测肿瘤细胞表面抗原 / 免疫检查点，个性化地制定治疗方案  
( Nature Reviews Cancer, 2012, 12: 252 )





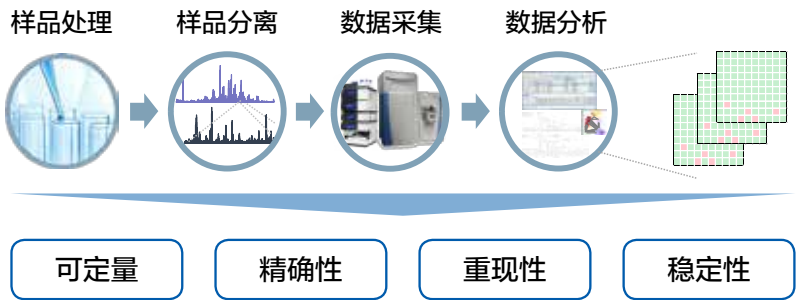
# 生命大数据 —— 样本数字化

## 多组学层次的生命健康大数据

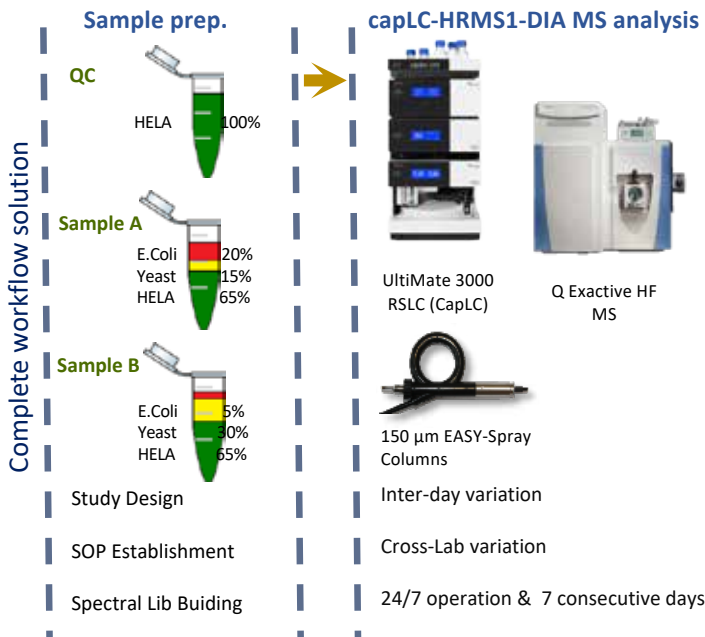
\* 标准化、规模化地记录样本中的所有信息，将临床样本转化为数字样本，构建数字样本库和疾病数据库



2015年，美国奥巴马总统提出的“癌症登月计划”，目标就是显著降低癌症的发病率和死亡率，使癌症可被预防、可被发现、可被治疗。赛默飞依靠自身技术优势，积极推进该项目落地，在全球展开项目概念验证及应用合作，并取得积极结果。



### 阶段一：概念验证阶段 ThermoFisher 全球 4 大实验中心

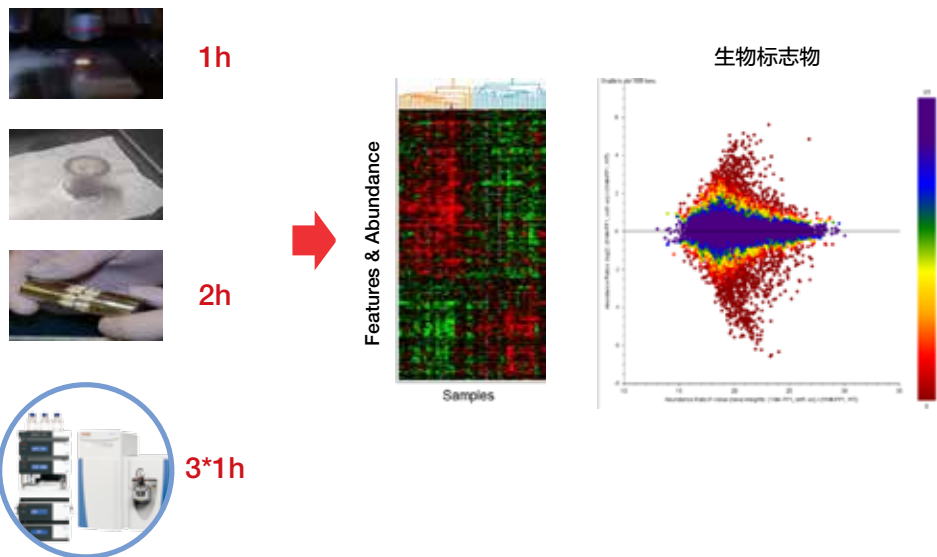


### 阶段二：应用阶段 9 个国家 11 个独立实验室

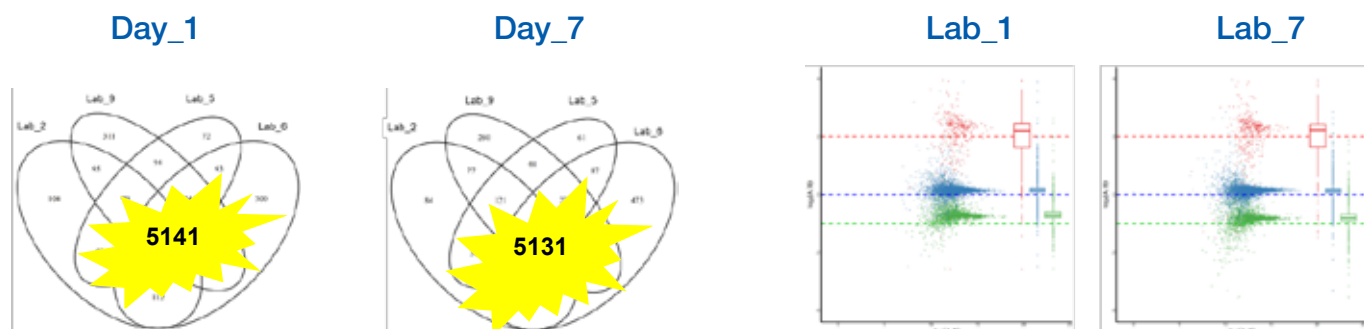
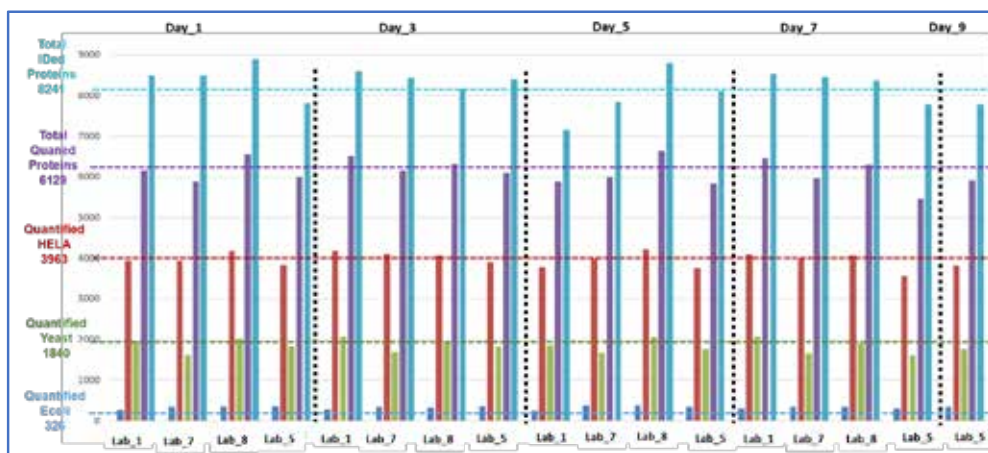




# HRMS-DIA 推动癌症登月计划



基于 Orbitrap 的 DIA-MS 是最适合蛋白质组样本数字化的技术：重现性好、方法统一、定量准确度高，特别适合规模化、标准化的组织、体液、活检等临床样本的采集。

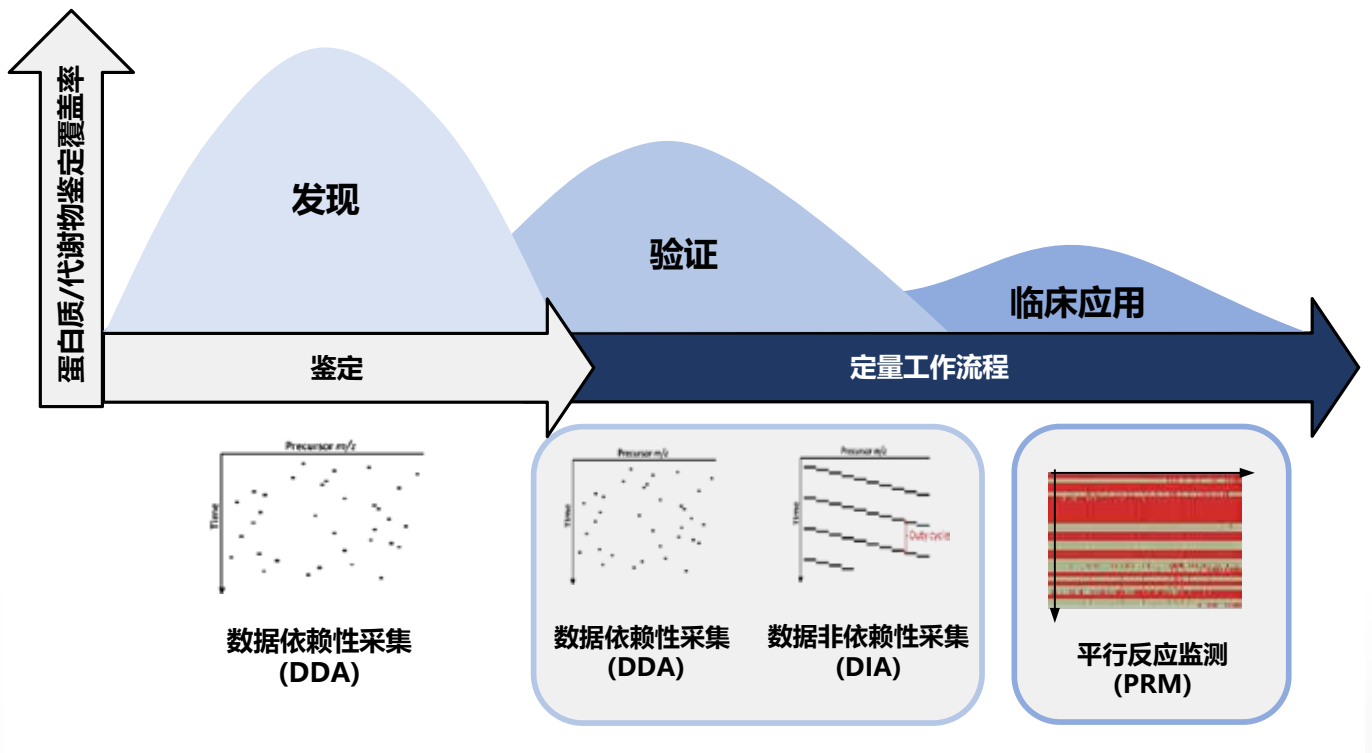


- 全部 11 个实验室平均可以鉴定超过 8000 个蛋白 (1% FDR)，定量超过 6000 个蛋白
- 1 小时定量 6000 个蛋白，50000 个肽段的超高通量下，HRMS1-DIA 工作流仍能提供高于 90% 的准确性

# 赛默飞 Orbitrap 技术

## 助力疾病标志物发现到临床应用全过程





本册方案仅供研究使用

## 赛默飞世尔科技

---

### 上海

上海市浦东新区新金桥路27号3,6,7号楼  
邮编 201206  
电话 021-68654588\*2570

### 生命科学产品和服务业务

上海市长宁区仙霞路99号21-22楼  
邮编 200051  
电话 021-61453628 / 021-61453637

### 北京

北京市东城区北三环东路36号环球贸易  
中心C座7层/8层  
邮编 100013  
电话 +86 10 8794 6888

### 广州

广州国际生物岛寰宇三路36、38号合景  
星辉广场北塔204-206 单元  
邮编 510000  
电话 020-82401600

### 成都

成都市临江西路1号锦江国际大厦1406 室  
邮编 610041  
电话 028-65545388\*5300

### 沈阳

沈阳市沈河区惠工街10号卓越大厦3109 室  
邮编 110013  
电话 024-31096388\*3901

### 武汉

武汉市东湖高新技术开发区高新大道生物园路  
生物医药园C8栋5楼  
邮编 430075  
电话 027-59744988\*5401

### 南京

南京市中央路201号南京国际广场南楼1103室  
邮编 210000  
电话 021-68654588\*2901

### 西安

西安市高新区科技路38号林凯国际大厦  
1006-08单元  
邮编 710075  
电话 029-84500588\*3801

### 昆明

云南省昆明市五华区三市街6号柏联广场写字  
楼908单元  
邮编 650021  
电话 0871-63118338\*7001

欲了解更多信息，请扫描二维码关注我们的微信公众账号

赛默飞世尔科技在全国有共21个办事处。本资料中的信息，说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。



赛默飞  
官方微信



赛默飞色谱  
与质谱中国

热线 800 810 5118  
电话 400 650 5118  
[www.thermofisher.com](http://www.thermofisher.com)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC