

## 表面增强拉曼光谱技术在乳腺癌早筛中的应用

供稿：王佳琪 编辑：Iris

“粉红丝带”作为全球乳腺癌防治活动公认标识，用于宣传“及早预防，及早发现，及早治疗”这一信息。从1992年至今，粉红丝带已经飘扬在世界各地。每年10月，众多极具号召力的名人都会纷纷佩戴上粉红丝带参与到各项活动中，警示人们重视乳腺癌早筛。



粉红丝带成为全球乳腺癌防治活动的公认标识  
(图片来源Pixabay)

统计数据表明，每年有 30 余万女性饱受乳腺癌的折磨，约 7 万人被夺去生命。尤其是转移性的乳腺癌（TNBC）患者的生存率非常低；如果这些患者能够在早期得到治疗和辅助化疗，以三阴性乳腺癌（TNBC 的一种）患者为例，其 5 年生存率可以达到

77%，是晚期患者 5.5 倍，可见转移性乳腺癌的早期诊断意义重大。

疾病诊断的常用手段是寻找诊断标志物，表面增强拉曼光谱技术（Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, SERS）是目前颇受关注的技术之一。近日，吉林大学的徐抒平教授课题组利用 SERS 技术，对比分析了不同类型乳腺癌细胞系中的 3 种外泌体蛋白（CD9、CD63 和 FAK），这 3 种外泌体蛋白有望用于转移性乳腺癌的早期诊断，相关文章发表在 Analytical Chemistry 上。



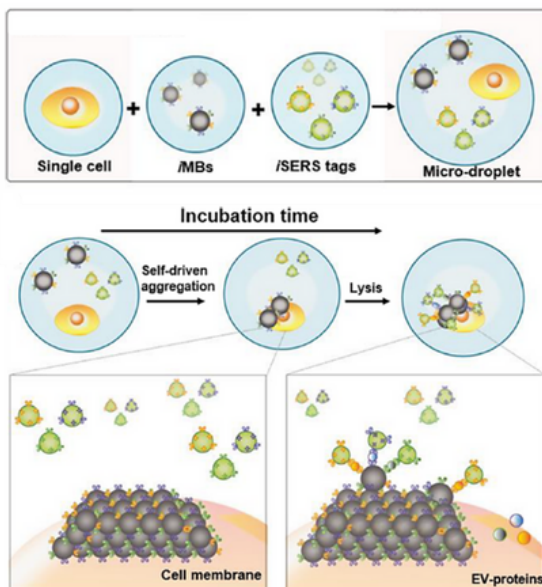
### 聚集分子有妙招，提升浓度易检测

我们知道，使用 SERS 技术关键在于 SERS 探针信号强度，而这主要取决于电磁场热点区域的分子数量。因而如何提升信号

分子的数量成为小组的研究重点。

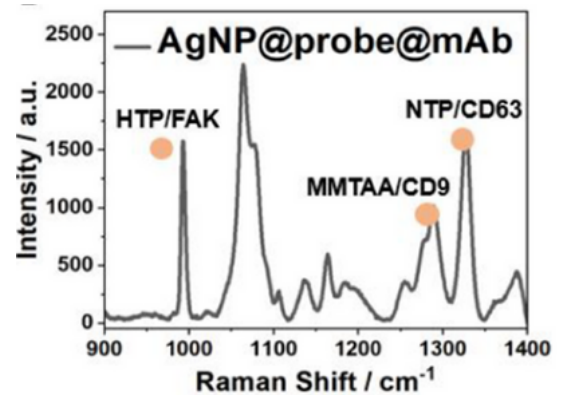
课题组先利用三种外泌体蛋白（CD63、CD9和FAK）的单克隆抗体，构建出免疫SERS标签（iSERS），而后将iSERS、免疫磁珠（iMBs）与单细胞共同包裹在微液滴内。由于抗体亲和力，iSERS和iMBs有如神勇的警探，自发捕获微液滴中的细胞分泌出的外泌体。其中，iMBs由于IOA效应\*将携带着外泌体及其蛋白单抗的iSERS从液相中“抽离”出来，增加了外泌体蛋白的可检测浓度，显著提高单细胞水平分析的敏感性。

\*IOA效应：静电驱动的界面聚集（Interfacial Oriented Aggregation, IOA）



微液滴的构建及磁珠聚集效应的示意图

可检测浓度的提高，意味着早期乳腺癌筛查将有迹可循。现在我们可以总结一下，该研究通过免疫磁珠的聚集增加了SERS的热点数量，成功检测到的单个乳腺癌细胞中外泌体蛋白FAK、CD9和CD63，可用作肿瘤诊断标记物。



三种iSERS标签混合物的SERS谱。

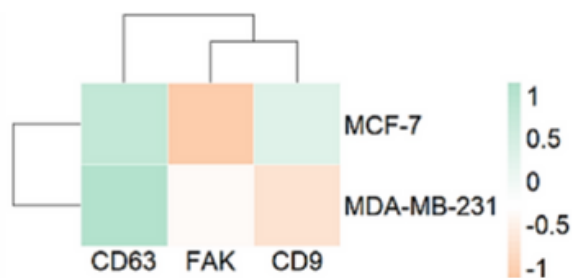
HTP、MMTAA和NTP分别代表FAK、CD9和CD63，采集时间为2s

## 癌症类型要判定，蛋白表达是关键

是否患病的诊断手段已有眉目，是否具有转移性则是下一步需要攻克的难题。课题组构建了非转移性BC细胞系MCF-7和转移性BC细胞系MDA-MB-231，并在单细胞水平和群体细胞平均水平上对二者的FAK、CD9和CD63三种蛋白的表达结果进行统计分析。

结果显示，非转移性 BC 细胞系 MCF-7 和转移性 BC 细胞系 MDA-MB-231 中外泌体蛋白 FAK 和 CD9 的表达水平有显著差异。CD63 在两种 BC 亚型中均为高表达。FAK 更常见于转移性 BC 亚型（MDA-MB-231），它的高表达突出了其在 BC 侵袭和转移中的作用。FAK 和 CD9 在两种 BC 亚型中的差异性表达表明，FAK 和 CD9 或能成为区分两种 BC 细胞系的关键生物标志物。

（更多分析结果请看论文原文）

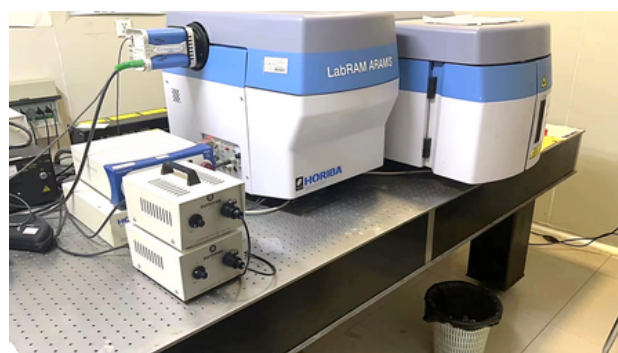


群体细胞水平的聚类热图

## 重复可靠是难点，共焦拉曼显神功

在本实验中，课题组使用拉曼光谱技术来检测外泌体表面的标志蛋白，这需要在短时间内进行快速拉曼光谱采集，以获得重复性高且可靠的光谱数据。这就对拉曼光谱仪提出了较高的要求，不仅要具备高分辨率明场成

像以及共焦功能，同时还需配备多个物镜组。HORIBA Aramis 高性能全自动拉曼光谱仪（现已升级为 LabRAM Odyssey 高速高分辨显微共焦拉曼光谱仪）很好的适配了这些需求，其 20 倍聚焦物镜的视野宽广且成像清晰，人性化全自动智能操作大大缩短了检测时间，便于研究人员开展即时检测工作。



该研究所使用的 HORIBA Aramis 高性能全自动拉曼光谱仪

SERS 灵敏度的提高，预示着人类在未来或许可以对转移性乳腺癌进行早期无创诊断，并通过尽早干预，大大减少后续临床治疗压力。相信不少人由衷期待这项研究成果能够落地转化，切实挽救千万条鲜活的生命。

在攻克乳腺癌的漫长旅途中，除了有各路知名人士号召公众的认知，更少不了广大科研

人在预防、治疗技术方面的不懈努力。在乳腺癌早筛手段的研发之路上，即便是星点希望，他们也会努力点燃，拼尽全力推动落地转化，用一个又一个科研硕果，照亮人类的未来。

## 关于徐抒平课题组



吉林大学超分子结构与材料国家重点实验室徐抒平教授课题组近年来致力于发展基于表面增强拉曼光谱技术，微流控液滴技术，以及成像分析平台，应用于包括单细胞水平，细胞器水平，细胞膜表面等细胞体系的分析检测技术。



扫码获取技术支持