临床质谱技术发展态势分析及建议*

施慧琳 许 丽 徐 萍 王 玥**
(中国科学院上海生命科学信息中心,中国科学院上海营养与健康研究所,上海 200031)

摘 要: 质谱技术通过测量离子质荷比以准确鉴定未知分析物,定量已知化合物以及确定分子的结构和化学性质。近年来,其在生命科学基础研究和临床检测分析中的应用越来越广泛,为理解生命组成和生命现象本质,实现疾病快速准确诊断提供了重要支撑。本文分析了国际和中国临床质谱技术发展现状和问题,并提出了相关政策建议。分析结果显示,离子源、质量分析器的技术进步,以及离子淌度谱技术的创新性引入提高了质谱技术的灵敏度、分辨率,拓宽了可检测分子范围,并使得质谱技术的定性和定量能力获得显著的提升,这些发展助力质谱技术临床应用进入快速发展阶段。中国临床质谱技术研发和应用起步较晚,未来需进一步加强源头技术自主创新,推进临床应用下沉,并逐步完善相关监管规范。

关键词: 质谱技术;离子源;质量分析器;临床应用;发展建议
DOI: 10.16507/j.issn.1006 - 6055.2022.03.004

The Development Trend and Suggestions of Clinical Mass Spectrometry*

SHI Huilin XU Li XU Ping WANG Yue**
(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Through measuring ion mass-to-charge ratio, mass spectrometry technology accurately identifies unknown analytes, quantifies known compounds, and determines the structure and chemical properties of molecules. In recent years, its application in life science basic research and clinical detection analysis has become more and more extensive, providing important support for understanding the composition of life and the essence of life phenomena, and realizing rapid and accurate diagnosis of diseases. This article analyzes the development status and problems of international and Chinese clinical mass spectrometry technology, and puts forward relevant policy recommendations. It shows that technological advances in ion sources and mass analyzers, as well as the introduction of innovative ion mobility spectroscopy technology, have improved the sensitivity and resolution of mass spectrometry, broadened the range of detectable molecules, and significantly improved the qualitative and quantitative capabilities of mass spectrometry, which make the clinical application of mass spectrometry technology enter a stage of rapid development. Chinese clinical mass spectrometry technology research and application started relatively late, and it is necessary to further strengthen the independent innovation of source technology, promote the sinking of clinical applications, and gradually improve related regulatory standards in the future.

Keywords: Mass Spectrometry; Ion source; Mass Analyzer; Clinical Application; Development Suggestions

* 中国科学院文献情报能力建设专项"科技领域战略情报研究咨询体系建设"(E0290001),国家自然基金委 - 中国科学院联合项目"中国精准医学研究布局与关键技术发展战略研究(2021-2035)"(XK2019SMC007)

** E-mail: wangyue@sibs.ac.cn

质谱技术在生命科学基础研究和临床检测分析中的应用越来越广泛。细胞内的生命活动由基因、蛋白质、以及小分子代谢物共同调控，在基因层面对生命现象底层原因进行探索基础上，对影响生命活动的终端的蛋白质和代谢物的全面研究尤为关键，有助于理解生命现象发生发展的本质。质谱技术通过测量离子质荷比（质量-电荷比）能够以高通量的方法对生物系统中的蛋白质、代谢物进行全面的定性鉴定和定量分析，已发展成为蛋白质组、代谢物组研究的重要利器。与此同时，在临床应用中，由于质谱技术可在单次检测中同时系统精确地分析上百个生物标记物，并可检测出传统分析技术无法检测到的生物标记物，这些特点使质谱技术在临床检测中获得了广泛应用，成为多项临床检验分析的金标准。

1 国际临床质谱技术研发与应用态势分析

1.1 国际临床质谱技术研发态势

质谱技术通过测量离子质荷比（质量-电荷比）以准确鉴定未知分析物，定量已知化合物以及确定分子的结构和化学性质。一台质谱仪包括进样系统、离子源、质量分析器、离子检测器、数据系统等多个技术模块，为满足不同样品类型和分析要求的需求，每个模块都有多种类型技术可供选择。临床样本的复杂性对质谱技术的灵敏度、可检测分子范围、分辨率、准确性提出了更高的要求，而最直接决定质谱仪性能技术模块是离子源、质量分析器。近年来，离子源的技术进步提高了质谱技术的灵敏度，并拓宽了可检测分子范围，质量分析器的技术创新则使得质谱技术的定性和定量能力获得显著的提升，另外，在离子源和质量分析器之间创新性地引入离子淌度谱技术，将从另一个维度提高谱图分辨率[1]，展现了在同分异构体、电荷异构体分辨方面的优势，这些进步推动质谱技术的临床应用。

1.1.1 离子源

质谱技术在临床中的推广应用依赖于离子源的进步。最初经典的质谱技术是将样品在真空条件下加热挥发成气体后通过电子轰击（Electron Impact，EI）、化学电离（Chemical Ionization，CI）进行离子化，这些技术很容易破坏分子结构，不适用于蛋白质、核酸等生物大分子的分析，且对液相色谱与质谱联用的接口技术提出了较高的要求，使得其在临床应用中受到限制。之后，以电喷雾电离（Electron Spray Ionization，ESI）和基质辅助激光解吸电离（Matrix Assisted Laser Desorption Ionization，MALDI）等为代表的“软电离”技术的发展，因对样品分子的破坏性小，可保留整个分子的完整性，拓宽了质谱技术在生物大分子分析中的应用。与此同时，以 ESI、大气压化学电离（Atmospheric Pressure Chemical Ionization，APCI）、大气压光电离（Atmospheric Pressure Photoionization，APPI）等为代表的大气压电离技术的出现，成功地解决了液相色谱和质谱联用的接口问题，使液相色谱-质谱联用逐渐发展为成熟的技术，可对包含不挥发性化合物、极性化合物、热不稳定性化合物的复杂临床样品进行有效分析。另外，以解吸电喷雾电离（Desorption Electrospray Ionization，DESI）、实时直接分析电离（Direct Analysis in Real Time，DART）为代表的常压敞开式离子化技术相继出现进一步简化样品预处理流程，可对样品中分析物进行快速直接电离及质量分析，使得质谱技术向即时、原位分析方向发展，为多种疾病尤其是癌症的精准、即时检测提供了重要支撑。当前已经有上百种离子源技术出

现，但尚没有任何离子源能满足所有应用的需求，在进行质谱分析之前，需要根据自己的测试目的和样品种类来选择合适的离子源。

在应用于生物大分子分析的软电离技术中，ESI 和 MALDI 技术最为成熟，多家质谱研发巨头企业都已推出相关离子源产品，在临床中也获得了推广应用。ESI 技术最早由 2002 年诺贝尔化学奖得主 Fenn 创建的美国 Analytica of Branford 公司开发，该公司致力于推广和发展质谱仪的先进离子化技术，同时为国际各质谱仪器公司的电喷雾离子源质谱提供专利和设备，2009 年该公司被美国珀金埃尔默公司收购[2]。为进一步优化质谱技术的灵敏度和精确性，布鲁克、沃特世等企业对 ESI 离子源技术进行了创新，获得了在纳升流速下具有超高灵敏度的 CaptiveSpray 电喷雾离子源、可进行经验证的精确质量数测量的 LockSpray 双电喷雾离子源等专利技术。ESI 质谱与液相色谱直接偶联，为复杂蛋白质样品检测提供可行的方案，推动了质谱技术在蛋白质分析领域的应用。MALDI 技术于 1987 年由德国科学家 Hillenkamp 及 Karas 首次提出[3]，主要是通过与飞行时间质谱（Time of Flight，TOF）的结合，为生物大分子提供快速和高度可靠的检测。近年来，基于对核心模块的优化，MALDI-TOF 分析采集速度、灵活性、分辨能力获得进一步提升。例如美国布鲁克公司开发了 smartbeam-II、smartbeam 3D 激光专利技术，可在高达 2kHz 和 10kHz 采集速度下灵活地完成组织成像、聚合物分析、肽段和蛋白质分析等各类分析工作，结合 PAN 宽域离子聚焦技术等创新技术，可在超宽质量范围内实现高达 40000 的质量分辨率，为高精度蛋白质组研究提供保障。

而在可实现即时、原位分析的常压敞开式离子化技术开发方面，近年来不断有新的技术涌现，已报道的相关技术有 30 多种，部分已实现产业转化，如沃特世的 DESI™ XS 离子源、大气压固体分析探头（Atmospheric Pressure Solid Analysis Probe，ASAP）和快速蒸发电离质谱（Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry，REIMS），IonSense 的 DART®离子源、赛默飞的 VeriSpray 纸喷雾离子源、岛津的解吸电晕束离子源（Desorption Corona Beam Ionization，DCBI）、原位探针电喷雾离子源（Probe Electro Spray Ionization，PESI）等。这些新研发的技术所需前处理步骤简单，不受样品性状限制，可应用于食品检测、司法取证、环境检测等各个领域。

1.1.2 质量分析器

临床样本的复杂性对质谱仪的定性和定量能力提出了更高的要求，这与质量分析器的选择密切相关。近年来质谱技术研发龙头企业在质量分析器方面进行了多项技术创新。首先，在高分辨率质量分析器开发方面，美国布鲁克傅立叶变换离子回旋共振 FT ICR 技术、美国赛默飞静电场轨道阱 Orbitrap 技术等超高分辨率质量分析器的发明及进步使得质谱技术分辨率提升了一个数量级，已发展成为蛋白质组和代谢组分析的核心手段。其次，多级串联质谱技术综合运用显著提高了质量分析器的整体性能，三重四级杆质谱技术在保留四级杆原有定量能力强的特点上，提供了串级功能，加强了质谱的定性能力，相关技术市场主要由赛默飞、安捷伦、沃特世、岛津等龙头企业占据[4]；而以美国丹纳赫 QTrap 技术、日本岛津 IT-TOF 技术、美国沃特世 Q-TOF 技术等为代表的不同类型质量分析器串联形成的多级串联质谱技术的应用更好地综合和平衡不同分析器在定性定量分析能力、分析的速度、分辨率、灵敏度方面的优势，可根据不同的分析需求进行最优选择。

1.1.3 离子淌度谱技术

在离子源和质量分析器之间引入离子淌度谱技术，将从另一个维度提高谱图分辨率，它除了按质量和电荷数之外，还可以根据离子的尺寸和形状分析样品，展现了在同分异构体、电荷异构体分辨方面的优势。2006 年，美国沃特世将行波离子淌度谱（Travelling Wave Ion Mobility Separator，TWIMS）技术引入传统质谱技术，推出了首台商品化的淌度质谱（淌度分辨率 10），之后质谱制造商都推出了各自的商品化离子淌度质谱，采用了包括迁移管离子淌度谱（安捷伦）、场不对称波形离子淌度谱（赛默飞、丹纳赫）、捕集离子淌度谱（布鲁克）等不同技术[5]。近年来，相关企业不断优化相关技术，进一步提升了淌度分辨率，2016 年布鲁克 timsTOF 离子淌度平台将淌度分辨率提升到 200，2019 年，沃特世推出的 SELECT SERIES Cyclic IMS 系统更进一步将其提升至 750。

1.2 国际临床质谱应用态势

随着临床质谱技术的不断迭代优化，其应用范围进一步扩宽，逐步发展为蛋白质组和代谢组分析的核心手段，并在维生素 D 检测、激素检测、新生儿遗传代谢病筛查、治疗药物监测、微生物鉴定等临床应用方面获得了推广，成为多个临床检验项目的参考方法或者金标准，另外还在基因检测、临床即时检验中开拓新的应用方向。

基于 Orbitrap 等高分辨率质谱技术的蛋白质组学和代谢组学研究成果已促进了全新生物标志物的研究发现和临床应用，例如研究人员通过基于质谱的组学分析识别出与膜蛋白结合的内源性配体[6]，揭示了多种癌症细胞外囊泡和颗粒生物标志物[7]，鉴定出糖尿病肾病相关生物标志物[8]等。另外，由于离子淌度质谱技术的应用可提供超越传统质谱平台的多维结构鉴定信息，相关技术应用也极大提升了对复杂生物样品蛋白质组[9]、代谢组[10]的有效鉴定。

以三重四级杆质谱技术为代表的定量能力好的串联质谱技术（Tandem Mass Spectrometry，MS/MS）也已成为多项临床检验分析的金标准，例如，国际检验医学溯源联合委员会已将液相色谱串联质谱法（Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry，LC-MS/MS）认定为维生素 D 检测的“金标准”；该技术被《临床内分泌与代谢杂志》（*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*）认定为准确检测类固醇激素的唯一方法[11]。此外，在新生儿遗传代谢病筛查、治疗药物监测等方向，MS/MS 的应用实现了对常规酶或免疫测定法的高度替代，例如，美国、英国、德国、澳大利亚、韩国、日本等国家已将串联质谱新生儿筛查列为法定筛查项目，筛查覆盖率基本达到 90% 以上；国际治疗药物监测和临床毒理学协会（International Association of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology，IATDMCT）在针对 14 个国家/地区的 76 个实验室进行的一项调查研究显示，LC-MS/MS 在四种常见免疫抑制剂（环孢霉素、他克莫司、西罗莫司和依维莫司）药物监测中的应用比例高达 47% ~75%[12]。

相比其他质谱技术，MALDI-TOF 操作简便，近年来在微生物鉴定、基因检测中展现出巨大的应用潜力。2013 年，美国食品药品监督管理局（U. S. Food and Drug Administration，FDA）首次认可使用 MALDI-TOF 技术对微生物进行鉴定，之后迅速在临床获得推广应用，并逐步发展成为临床微生物实验室广泛认可的标准方法。在此次新冠肺炎大流行中，面对其他病原微生物合并感染患者，成功利用该技术及时准确地鉴定出病原真菌。MALDI-TOF 微生物质谱鉴定高度依赖数据库，待

检测微生物只有与数据库中已有图谱达成高度匹配才能得到准确鉴定结果。因此，微生物质谱数据库的建设和完善受到重视。至 2016 年，全球主要有 4 个商用 MALDI-TOF 数据库，即美国布鲁克公司 MALDI Biotyper 系统、法国生物梅里埃公司 VITEK MS 系统、德国 AnagnosTec 公司 SARAMIS 系统以及法国 Andromas SAS 公司 Andromas 系统，这些数据库可以满足临床实验室常见微生物的鉴定需求，但收集的菌种总体数量仍然有限，各数据库中可检测的菌种类型各有侧重[13]。例如在丝状真菌鉴定中，唯一通过 FDA 认证的为梅里埃 VITEK MS 系统，包括 47 种获得 FDA 临床试验认证的丝状真菌。因此，在商用数据库基础上，美国妙佑医疗国际（Mayo Clinic）等医疗机构或独立医学实验室也会根据不同鉴定需求自建和完善本地数据库。另外，MALDI-TOF 技术在基因检测中的创新应用解决了传统以 PCR 为基础的检测手段不能完全满足临床对多个基因、多位点检测需求的问题，2014 年，美国 Agena Bioscience 公司基于 MassARRAY®核酸质谱技术（MALDI-TOF 技术与终点法 PCR 相结合）的 IMPACT Dx™系统获得 FDA 510K 认证，成为世界上首台获批用于临床核酸检测的质谱平台，同期批准了 2 款相关检测试剂盒（莱顿第五凝血因子突变检测试剂盒 Factor V Leiden Assay 和第二凝血因子基因分型检测试剂盒 Factor II Genotyping Assay），推动基因质谱检测由科学研究逐步转向临床应用[14]。

此外，基于常压敞开式离子化技术的质谱分析已在癌症临床即时检验的应用中进行了初步尝试，并基于相关技术开发了智能电子手术刀 iKnife、测癌笔 MasSpec Pen 等产品，帮助医生实时检测组织是否发生癌变，不过相关应用尚处于研究阶段，未实际应用于临床诊断[15]。

2 我国临床质谱技术研发与应用现状分析

2.1 我国临床质谱技术研发现状

我国临床质谱技术研发起步较晚，国内临床质谱仪市场长期由国外品牌占据主导地位。全球质谱关键核心技术掌握在美国、日本质谱仪器龙头企业（表 1）。在低端质谱仪领域，我国已经陆续有国产设备获批进入临床应用，但是在技术门槛较高的 LC-MS/MS 领域，主要通过引进国外质谱技术进行贴牌生产和优化改进（表 2）。例如，广州市丰华生物工程有限公司获批的三重四级杆质谱分析系统 FH-6000MD 为美国赛默飞公司的贴牌生产产品。国外质谱仪器公司也通过在中国

表 1 1991—2020 年质谱设备研制相关专利申请量 Top10 机构

Tab. 1 Top 10 Institutions in the Number of Patent Applications Related to Mass Spectrometry Equipment From 1991 to 2020

全球 Top10		中国 Top10	
公司名称	专利申请量/件	公司名称	专利申请量/件
美国沃特世	2357	中国科学院	198
日本岛津公司	1783	复旦大学	50
美国赛默飞世尔科技公司	1663	江苏天瑞仪器有限公司	34
日本株式会社日立制作所	980	清华大学	34
美国丹纳赫公司	919	中国计量科学研究院	32
美国布鲁克公司	709	广州禾信仪器股份有限公司	30
美国安捷伦科技公司	607	南京理工大学	20
美国珀金埃尔默公司	308	厦门大学	17
日本电子株式会社	277	北京理工大学	16
美国普渡大学	274	上海裕达实业有限公司	15

表 2 经国家药品监督管理局批准可用于临床的国产质谱仪(截至 2020 年年底)

Tab. 2 Domestic Mass Spectrometers Approved by NMPA for Clinical Use (As of the End of 2020)

注册人名称	产品名称	批准日期	研发模式
北京毅新博创生物科技有限公司	飞行时间质谱系统 Clin-ToF-Ⅱ	2016/11/1	自主研发
杭州意诚默迪生物科技有限公司	液体芯片飞行时间质谱系统Ⅰ型	2017/4/10	自主研发
广州市丰华生物工程有限公司	三重四极杆质谱分析系统 FH-6000MD	2018/8/27	贴牌生产
广州市达瑞生物技术股份有限公司	飞行时间质谱检测系统 DR MassARRAY	2018/9/30	引进改进
江苏天瑞仪器股份有限公司福建分公司	微生物鉴定飞行时间质谱仪 microTyper MS	2019/6/10	自主研发
苏州新波生物技术有限公司	三重四极杆质谱系统 QSight 210MD	2019/6/24	被美国珀金埃尔默收购,贴牌生产
美康盛德医疗科技(苏州)有限公司	液相色谱质谱联用仪 MS-S900	2019/12/4	引进改进
珠海美华医疗科技有限公司	质谱检测仪 M-Discover 100、M-Discover 100 Excellence	2020/2/24	自主研发
山东英盛生物技术有限公司	电感耦合等离子体质谱仪 YS EXT 8600MD	2020/3/28	引进改进
南京品生医疗科技有限公司	三重四极杆质谱检测系统 Qlife Lab 9000、Qlife Lab 9000 Plus	2020/4/14	贴牌生产
美康盛德医疗科技(苏州)有限公司	基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 MS-S800、MS-S820	2020/5/12	引进改进
广州禾信康源医疗科技有限公司	全自动微生物质谱检测系统 CMI-1600	2020/5/27	自主研发
江苏先声医疗器械有限公司	飞行时间质谱检测系统 SDx MassARRAY	2020/7/14	引进改进
安图实验仪器(郑州)有限公司	全自动微生物质谱检测系统 Autof ms600、Autof ms800、Autof ms1000、Autof ms1600、Autof ms2000、Autof ms2600	2020/9/11	自主研发
山东英盛生物技术有限公司	高效液相色谱串联质谱检测系统 YS EXACT 9050MD,YS EXACT 9900MD	2020/11/3	引进改进
珠海迪尔生物工程有限公司	全自动生物质谱检测系统 Smart MS	2020/11/5	自主研发
浙江迪谱诊断技术有限公司	飞行时间质谱检测系统 DP-TOF	2020/12/28	自主研发
重庆中元汇吉生物技术有限公司	全自动微生物质谱检测系统 EXS3000	2020/12/28	自主研发

创办分公司的模式,进入中国市场,如苏州新波生物技术有限公司作为美国珀金埃尔默旗下公司推出了三重四极杆质谱系统 QSight 210MD。

为实现关键技术和设备自主可控的目标,我国相关科技部门在国家重大科学仪器设备开发专项、国家重点研发计划“重大科学仪器设备开发”重点专项中对质谱技术的开发进行了资助,对离子源、质量分析器、真空系统等关键核心部件进行研发。与此同时,我国工业和信息化部等十部门联合印发的《“十四五”医疗装备产业发展规划》中已把攻关突破质谱分析设备作为国家医疗装备产业重点发展方向。

国内企业已经突破了技术门槛相对较低的用于微生物鉴定的飞行时间质谱 MALDI-TOF 技术,获得了多款具有自主知识产权的微生物鉴定飞行时间质谱仪(表 2)。而技术门槛较高的三重四极杆质谱技术的研发也已经开始,科研力量主要集中在高校、科研机构。例如由国家环境分析测试中心牵头“三重四极杆串联质谱系统的研制及其在痕量有机物分析中的应用”项目针对复杂体系中痕量有机物高通量、高灵敏度和自动化检测需求,研制出三重四极杆串联质谱系统产品和配套自动化前处理装置及其他关键部件,并在蛋白质组学等领域开展应用示范;中科院苏州医工所天津工程技术研究院先后攻克了离子源、四极杆、射频电源、控制系统等多个核心技术,自主研发了高效液相色谱串联质谱检测系统,并于 2021 年 3 月取得医疗器械产品注册证。

我国也出台了相关措施打造国产质谱仪的应用生态。在“十四五”阶段，国家财政部及工信部联合发布的《政府采购进口产品审核指导标准》（2021 年版）明确规定了政府机构（事业单位）采购国产医疗器械及仪器的比例要求，其中在临床检验设备项，要求全自动质谱分析系统全部采购本国产品，对于高效液相色谱串联质谱仪因国内供应商少于 3 家，建议 25% 采购本国产品。

2.2 我国临床质谱应用现状

在临床质谱技术应用方面，我国起步较晚但整体发展较快。MS/MS 在新生儿遗传代谢病筛查、维生素 D 检测、治疗药物监测中获得了初步推广应用。我国于 2002 年首次将串联质谱法遗传代谢病筛查技术引入临床，至 2018 年已有 200 台串联质谱仪用于新生儿遗传代谢病筛查。从 2020 年发布的《人群维生素 D 缺乏筛查方法》卫生行业标准中可以看到，LC-MS/MS 已成为人群维生素 D 缺乏筛查的第一法，优先于化学发光免疫法和酶联免疫法[16]。《治疗药物监测工作规范专家共识》中也明确指出从药物专属性上推荐采用 LC-MS/MS 和高效液相色谱技术[17]。MALDI-TOF 在微生物鉴定中的应用进展迅速，包括毅新博创、江苏天瑞等多家企业自主研发的微生物鉴定飞行时间质谱仪经国家药品监督管理局批准注册，已经广泛用于医院检验科微生物的鉴定。与此同时，自建 MALDI-TOF 微生物鉴定数据库也不断更新，例如由军事科学院牵头，中科院微生物所、国家疾控中心等十几家国内知名医疗单位及机构联合共同建立了超过 370 属、2200 种、8100 株的微生物蛋白指纹图数据库，数据规模与国际领先水平相当。

但在临床质谱相关分析方法开发方面，我国与国际先进水平相比也仍有差距，在临床检验项目数量和可检测疾病范围上相对落后。美国基于质谱技术的临床检测项目已达 400 余项，涉及新生儿筛查、药物监测、类固醇激素检测、维生素检测以及微生物鉴定等领域；国内则仍处于起步阶段，仅可提供 80 余项检测项目。此外，为确保质谱分析结果的准确性和重现性，相关方法学开发还必须解决质量控制问题。为规范化管理临床质谱技术应用，我国已出台相关管理规范，2020 年国家卫健委修订的《医疗机构临床实验室管理办法》中明确“医疗机构临床实验室应当参加室间质量评价机构组织的临床检验室间质量评价”。而在 2021 年临床检验室间质量评价计划[18]中，已设置包括类固醇激素、维生素、甲状腺激素、同型半胱氨酸正确度验证、全血治疗药物监测、心肌标志物等 14 项临床质谱检测生化评价项目。2018 年起，我国国内试剂厂商已尝试布局质谱检测试剂的开发和注册申报，以规范临床质谱应用，截至 2020 年底，经国家药品监督管理局批准注册的国产质谱检测试剂盒已有 28 种，涉及多种氨基酸、肉碱、维生素 D、1,5-脱水葡萄糖醇、皮质醇、甘胆酸、免疫抑制剂、丙戊酸、微生物等检测。

3 我国临床质谱发展建议

1）加大支持力度，集中攻关高端质谱技术核心模块研发

首先，虽然我国已有国产临床质谱仪获批上市，但在一些技术门槛较高的质谱仪，如 LC-MS/MS 的研发生产，仍然严重依赖国外技术，质谱设备的核心技术仍掌握在国外领先企业手中。因此，建议从质谱仪源头技术自主创新入手，通过项目资助、政策鼓励扶持等方式重点支持企业突

破离子源、质量分析器等核心模块的技术瓶颈，发展具有自主知识产权的临床质谱仪。其次，针对目前中国质谱仪相关技术专利主要集中于高校和科研机构手中的现状，建议出台相关政策鼓励质谱仪产学研联动发展，加速高校质谱仪核心部件研发成果转化。

2）推进临床质谱应用下沉，提升临床质谱应用广度和深度

我国临床质谱应用整体还处在起步和推广阶段，应用广度和深度与国外领先水平相比仍有较大差距。建议首先集中力量夯实目前相对成熟的新生儿遗传代谢病筛查、维生素 D 检测、治疗药物监测这几个领域，创建并优化面向不同生物样本、不同标志物的质谱检测方法，拓宽可检测疾病范围。其次质谱技术已经展现出在基于蛋白质组学、代谢组学等多组学研究的标志物发现中的巨大发展机遇，因此，我国也应抓住这一发展契机，积极推动相关技术的研发和临床转化，抢占该领域的发展先机，助力新型诊断标志物开发、新靶标药物研发以及临床精准用药。

3）规范化管理质谱临床检验分析，提供标准可靠的临床数据

我国质谱临床应用过程仍是以实验室自建检测方法（Laboratory Developed Tests，LDTs）为主，如何在满足临床发展需求的同时保证检测项目的质量规范值得积极探讨。在我国已经出台的一系列规范的基础上，建议出台相关管理规定，要求除了医疗机构临床实验室以外，包括独立医学实验室等其他类型临床实验室主动参与临床检验室间质量评价。同时，进一步拓展临床质谱检测室间质量评价项目，包括增加生化评价项目种类，并增加例如微生物质谱鉴定、核酸质谱检测等方向的项目。

参考文献

[1]王玉娜，孟宪双，刘丽娟，等. 离子淌度质谱技术及其应用研究进展[J]. 分析测试学报，2018，37（10）：1130-1138.

[2]PerkinElmer. PerkinElmer Acquires Analytica of Branford，Inc[EB/OL]. [2021-07-12]. https://ir.perkinelmer. com / news-releases / news-release-details/perkinelmer-acquires-analytica-branford-inc.

[3]KARAS M，BACHMANN D，BAHR U，et al. Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry [J]. International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes，1987，78：53-68.

[4]Research and Markets. Mass Spectrometry Market by Technology [Hybrid (Triple Quadrupole，QTOF，FTMS)，Single (Quadrupole，TOF，Ion Trap)，Others]，Application (Life Science Research，Clinical Diagnostics)，End-User (Pharma-Biotech，Environmental，F&B) - Global Forecasts to 2025 [EB/OL]. [2021-07-12]. https://www.researchandmarkets. com/reports/5240693/mass-spectrometry-market-by-technology-[hybrid? utm _ source = BW&utm _ medium = PressRelease&utm _ code = x5v4zp&utm _ campaign = 1504501 + - + % 245.6 + Billion + Mass + Spectrometry + Markets% 2c + 2025 + - + Hybrid + (Triple + Quadrupole% 2c + QTOF% 2c + FTMS)% 2c + Single + (Quadrupole% 2c + TOF% 2c + Ion + Trap)% 2c + Others&utm_exec = chdo54prd.

[5]DODDS J N，BAKDR E S. Ion Mobility Spectrometry：Fundamental Concepts，Instrumentation，Applications，and the Road Ahead [J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry，2019，30（11）：2185-2195.

[6]GAULT J,LIKO I,LANDREH M,et al. Combining Native and 'Omics' Mass Spectrometry to Identify Endogenous Ligands Bound to Membrane Proteins [J]. Nature Methods,2020,17(5):505-508.

[7]HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, et al. Extracellular Vesicle and Particle Biomarkers Define Multiple Human Cancers[J]. Cell,2020, 182(4):1044-1061.

[8]GORDIN D, SHAH H, SHINJO T, et al. Characterization of Glycolytic Enzymes and Pyruvate Kinase M2 in Type 1 and 2 Diabetic Nephropathy[J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): 1263-1273.

[9]MEIER F, BRUNNER A D, FRANK M, et al. DiaPASEF: Parallel Accumulation-Serial Fragmentation Combined with Data-independent Acquisition[J]. Nature Methods, 2020, 17(12): 1229-1236.

[10]ZHOU Z W, LUO M D, CHEN X, et al. Ion Mobility Collision Cross-section Atlas for Known and Unknown Metabolite Annotation in Untargeted Metabolomics [J]. Nature Communications,2020,11(1):4334.

[11]HANDELSMAN D J, WARTOFSKY L. Requirement for Mass Spectrometry Sex Steroid Assays in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98(10): 3971-3973.

[12]POLLEDRI E, MERCADANTE R, FUSARINI C F, et al. Immunosuppressive Drugs in Whole Blood: Validation of a Commercially Available Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Kit and Comparison with Immunochemical Assays [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2017,31(13):1111-1120.

[13]周月霞,胡成进,陈英剑. MALDI-TOFMS 微生物鉴定数据库应用研究进展[J]. 临床检验杂志,2016,34(6):447-450.

[14]中国核酸质谱应用专家共识协作组. 中国核酸质谱应用专家共识[J]. 中华医学杂志,2018(12):895-900.

[15]张佳玲. 常压敞开式离子化质谱在肿瘤诊断中的研究进展[J]. 分析测试学报,2020,39(1): 50-56.

[16]中华人民共和国国家卫生健康委员会. 人群维生素 D 缺乏筛查方法[EB/OL]. [2021-08-11]. http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/202005/46557f1d399249989b294c5775bdfdc0/files/64f4c0443cad42a98a8209e5235c9398.pdf.

[17]中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019 版)[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(8): 897-898.

[18]国家卫生健康委临床检验中心. 2021 年临床检验室间质量评价计划[EB/OL]. [2021-08-11]. https://www.nccl.org.cn/upload/manual/2020/%E3%80%90%E7%BB%88%E7%89%88%E3%80%912021%E5%B9%B4%E5%AE%A4%E9%97%B4%E8%B4%A8%E8%AF%84%E8%AE%A1%E5%88%92%E4%B9%A6.pdf.

作者贡献说明

施慧琳:调研,论文撰写;

许　丽:调研,资料整理;

徐　萍:选题指导,论文修改;

王　玥:框架设计,论文修改。

作者简介

施慧琳：馆员；主持上海市科委软科学项目 2 项，参编专著 10 余部，发表文章 10 余篇；主要研究方向：生物医药和人口健康领域的情报研究工作。

王　玥：副研究馆员；主持和作为骨干参与国家相关部委、上海市级及中科院项目 10 余项，参编专著 20 余部，发表文章 20 余篇；获上海市情报学会 2019 年度先进个人，参与工作获华东及上海科技情报成果奖 7 项；主要研究方向：生物医药和人口健康领域的情报研究工作。

欧盟发布 2022 年欧洲创新记分牌

2022 年 9 月 22 日，欧盟发布 2022 年度欧洲创新记分牌（European Innovation Scoreboard，EIS），比较评估了欧盟成员国和选定的第三国的研究和创新表现及其研究和创新体系的相对优势和劣势。主要结论如下：

1）自 2015 年以来，几乎所有欧盟成员国都提高了其创新绩效（整体增幅 9.9%），但创新绩效最低的国家仍然落后：欧盟的创新绩效增加了 9.9%，26 个欧盟成员国的创新绩效均有所提高，塞浦路斯、爱沙尼亚和希腊的绩效提高最多；2015—2022 年，欧盟成员国之间的绩效差异已经缩小。

2）欧盟各国可分为 4 个不同的表现组：就其平均表现（相对于 2022 年的欧盟），创新领导者（比利时、丹麦、芬兰、荷兰和瑞典）远高于欧盟平均水平；强劲创新者（奥地利、塞浦路斯、法国、德国、爱尔兰和卢森堡）高于欧盟平均水平；中等创新者（捷克、爱沙尼亚、希腊、意大利、立陶宛、马耳他、葡萄牙、斯洛文尼亚和西班牙）低于欧盟平均水平；新兴创新者（保加利亚、克罗地亚、匈牙利、拉脱维亚、波兰、罗马尼亚和斯洛伐克）远远低于欧盟平均水平。其中，荷兰、塞浦路斯和爱沙尼亚创新绩效发生显著变化，与 2021 年评价结果相比，荷兰已成为创新领导者，塞浦路斯是强劲创新者，爱沙尼亚是中等创新者。

3）在全球范围内，欧盟创新绩效已经超过巴西、智利、中国、印度、日本、墨西哥和南非，而与澳大利亚、加拿大、韩国和美国具有一定差距：2015—2022 年，欧盟相对于除了中国以外的全球竞争者的地位都有提高；2021—2022 年，只有欧盟、智利和南非的创新绩效有所改善，其他全球竞争对手的表现都有所下降。

4）Covid-19 大流行的影响：Covid-19 新冠肺炎大流行似乎对用于衡量整体创新绩效的几个指标和将国内生产总值纳入分母的指标都有不利影响；对出口也产生了负面影响，但对中、高技术产品出口和知识密集型服务出口的影响小于对总出口的影响，对两者的出口份额产生了总体积极的影响；现有的证据还不足以证明 Covid-19 大流行的确切影响。

杨璐霜（四川大学）编译自

https://research-and-innovation.ec.europa.eu/statistics/performance-indicators/european-innovation-scoreboard_en