

## 封面故事

## 非损伤微测技术—2022

许越

旭月（北京）科技有限公司，北京 100080

## 编者按：

经过近 20 年的发展，非损伤微测技术从诞生到发展壮大，经历了从概念到软硬件的不断创新和升级换代，也凝聚了众多国内外科研人员和工程师们的智慧和汗水。借助《NMT 通讯》创刊之际，我们荣幸邀请到 NMT 发明人，许越教授为大家盘点非损伤微测技术从概念、原理、起源、技术特色、应用最新趋势，以及未来发展方向。

**关键词：**非损伤微测技术；流速；离子；分子

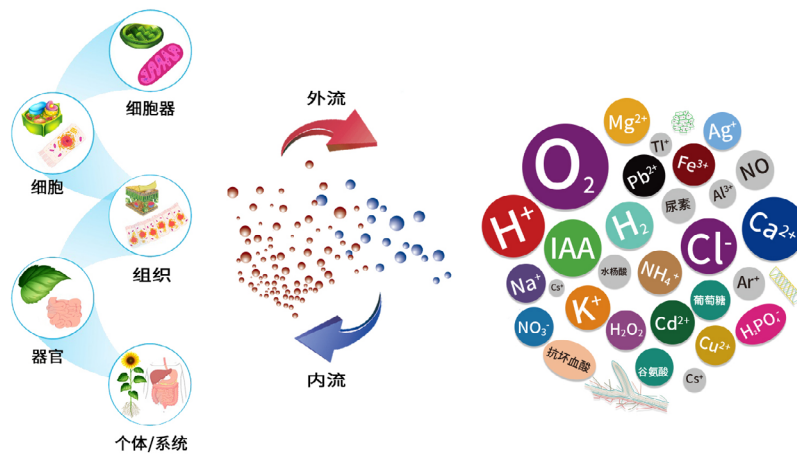


图 1. 非损伤微测技术简化示意图。非损伤微测技术可以检测进出各种尺寸材料的离子和分子。这些材料可以小到细胞，大到生物个体。

## 一、什么是非损伤微测技术？

非损伤微测技术 (Non-invasive Micro-test Technology: NMT) 是一种超高灵敏度，非接触、流速为单位，检测材料外部离子分子浓度及其梯度的技术 (图 1)。

## 二、工作原理

以测量细胞外的  $\text{Na}^+$  浓度梯度为例 (图

2)，说明其基本的工作原理。 $\text{Na}^+$  微传感器通过前端灌充的液态离子交换剂 (Liquid Ion eXchanger, LIX) 实现  $\text{Na}^+$  的选择性检测。该微传感器尖端开口通常为 1-5 微米，在  $\text{Na}^+$  浓度梯度中以已知距离  $dx$  进行 0.3Hz 频率的两点往复测量，分别获得电压  $V_1$  和  $V_2$ 。两点间的浓度差  $dc$  则可以从  $V_1$ 、 $V_2$  及已知的该微传感器的电压 / 浓度校正曲线 (基于 Nernst 方程) 计算获得。 $D$  是  $\text{Na}^+$  离子的扩散常数 (单位:  $\text{cm} \cdot \text{sec}$ )，将它们代

收稿日期：2022-10-26；接收日期：2022-10-28

\* 通讯作者 E-mail:xuyue\_xulei@126.com

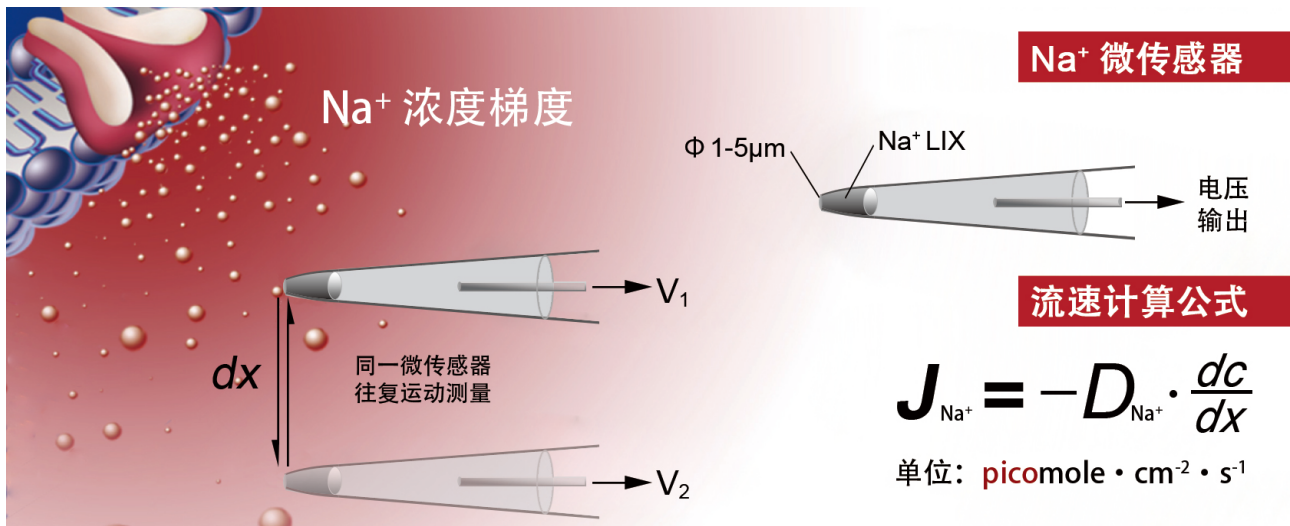


图 2. 非损伤微测技术工作原理

入 Fick 第一扩散定律公式  $J = -D \cdot dc/dx$ ，可获得该离子的流动速率， $\text{mol} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$ ，即：每秒钟通过每平方厘米的该离子分子的摩尔数。

### 三、技术起源

非损伤微测技术 (Non-invasive Micro-test Technology: NMT) 及其命名，是前美国航空航天局高级研究员、美国扬格公司和北京旭月公司创始人许越教授，在匡廷云院士、杨福愉院士、林克椿教授的启发和帮助下，以美国科学家 Lionel Jaffe 离子振荡电极技术为理论基础 [1,2]，经过 20 多年的不懈努力，经过模块化、自动化、专业化、智能化、标准化的技术创新，商品化、商业化、产业化、国产化、国际化的应用创新，拥有自主知识产权，并于 2021 年通过科技部认定机构的‘国际领先’评审。

### 四、技术特色

- 活体 / 非损伤
- 原位
- 无需任何荧光或放射性标记
- 实时 / 长时间检测
- 1 维，2 维，3 维测量
- 精准可控材料外部微环境
- 几乎不受材料大小尺寸的限制
- 揭示离子分子运动的大小和方向
- 多离子多分子自由组合同时检测
- 人工智能与高通量自动化检测

### 五、可检测指标

$\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cd}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^+$ 、 $\text{Ar}^{+*}$ 、 $\text{Cs}^{+*}$ 、 $\text{Tl}^{+*}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{HPO}_4^{2-*}$ 、 $\text{O}_2$ 、 $\text{IAA}$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、葡萄糖、抗坏血酸\*、谷氨酸\*、水杨酸\*、尿素\*等。

(注：标注为\*的是尚未商业化的指标)

## 六、应用概况

### 1. 科研应用

#### 1) 生命科学：

离子和分子稳态是所有生命的共同基本特征之一，且是一种动态平衡。它不断微调以响应细胞器、细胞、组织、器官和整个生物体的内部和外部环境变化。该动态平衡是通过维持各类生物膜两侧的离子和分子浓度梯度来实现的。非损伤微测技术则通过检测这些跨膜运动离子分子形成的浓度梯度，揭示活体材料的离子分子稳态这一生命基本特征，及其相关的生理功能与机制 [3]。

目前已应用的领域有，植物农林、动物、微生物、医药及临床、生态环境保护、中医

中药等等。

#### 2) 材料科学：

离子分子不仅是构成材料的基本元素，同时也是它们与外界环境进行物质及信息交换的重要载体。这种交换过程会在材料表面形成离子分子浓度梯度，非损伤微测技术就是通过检测这些离子分子浓度梯度，揭示金属材料的腐蚀机制，以及生物材料的生物兼容性机理。

目前主要应用领域是金属腐蚀及医学材料。

#### 3) 地球化学与大气物理：

地球化学是研究地球的化学组成、化学作用和化学演化的科学。NMT 高灵敏度检



图 3. 非损伤微测技术民生应用部分领域

测各种离子分子的能力,在揭示它们的迁移、富集和分散规律,研究地球乃至天体的化学演化,各种岩类以及各种地质体中这些离子分子的动态平衡、在时间和空间上的变化规律,将发挥重要作用。

潜在应用包括生物选矿、环境地球化学、高温高压对物质的影响、月球与太空研究、生态环境与资源利用等。

## 2. 民生应用举例

随着 NMT 技术在生命科学和材料科学中的应用持续深入,各种离子分子所参与的功能和机制不断被阐明,相关的民生应用开始加速涌现。比如:医疗精准用药、空气/水微生物(含新冠病毒)污染检测、高通量种子活力生理检测、老年痴呆快速评估、生殖组织细胞活性快速检测、个性化农作物经济施肥评估等等(图 3)。

### 1) 生物医药领域

#### i. 肿瘤快速诊断与个性化化疗方案筛选

医学发展到今天,人类已经征服了许多疾病,但是如何攻克癌症依然是人类面临的巨大挑战。近年来癌症的发病率一直呈上升趋势,在我国已列居各类死因之首。尽管在治疗上不断有新的药物和治疗手段诞生,但取得的效果却不尽如人意,其中很重要的原因就是“一药一病”的疗法忽视了肿瘤的异质性,肿瘤的异质性要求必须对每个患者“区别对待”,这就是肿瘤的个性化治疗。

通过利用非损伤微测技术(NMT)原位、实时、灵敏、快速的活体检测特点,进行肿瘤的快速诊断,并实现在体外记录真实的药物作用过程,为化疗方案-患者之间的“一

对一”匹配提供重要参考。

#### ii. 老年痴呆快速评估

随着中国乃至世界老龄化社会问题的加剧,老年病日益成为常见病和多发病,尤其以老年痴呆症为首的神经退行性疾病对患者本人乃至社会的危害尤大。该类病主要表现为记忆力下降、思维障碍以及行为异常等,且患病率随年龄的增长而不断上升。目前无论是中医还是西医,对该类疾病的认识还并未完全透彻,并没有确切的药物和方法治愈这些患者,所以相关药物的研发与药效评价有着极大的市场前景和社会效益。

非损伤微测技术(NMT)对神经(细胞)的研究具有的天独厚的优势,因为该技术诞生之初,主要的研究领域即为神经(细胞)的分子、离子流速特征与规律,所以本项目有着深厚的理论和研究基础,比如塔斯马尼亚大学的学者利用 NMT 发现,Cu 和 Zn 结合蛋白阻止 Cu 调节的 A $\beta$  聚集引起的神经元的毒性,Zn 结合蛋白有助于治疗 AD 症,另外,A $\beta$  破坏初级神经元维持 K $^+$  和 Ca $^{2+}$  的平衡。

#### iii. 生殖组织细胞活性快速检测

近年来,由于种种原因,人们的不孕不育率在迅速上升。不孕不育门诊已经成为最热门的门诊之一。目前体外受孕是不孕不育患者生育后代的重要手段,而对生殖细胞的筛选是此类手段成败的关键。在医学应用中,生殖细胞筛选的要求非常严格甚至苛刻,传统技术手段工作量大且准确性低,导致治疗周期长、成本高而效果却往往无法保证。

利用非损伤微测技术检测生殖细胞的离子分子谱判断细胞活性,能得出定量结论,



结果准确可信，而检测过程对细胞样品无任何伤害，被选出的细胞可以直接进入后续临床过程，是应用于临床生殖细胞检测的理想方法。国外已经完成小鼠的生殖细胞从体外检测到植入母体的全过程。后代小鼠发育正常，没有任何不良性状产生。

## 2) 非医药类保健领域

### i. 食品安全性快速判别

食品是人类生活中最为重要物品之一，食品安全与人类健康密切相关。由于日常生活中充满了有害微生物、病毒（含新冠病毒），而食品很容易受到有害微生物、病毒（含新冠病毒）的污染，影响食品的食用安全性。尽管目前已经有诸多检测食品上附着的有害微生物的方法，世界各国也都颁布了大量的强制性检测标准，但这些方法和标准的共同特点都是就可能危及食品安全的有害微生物分项检测其数量是否超出规定的阈值，有着比较明显的缺陷。首先，食品的生产 and 存储环境非常复杂，其中可能存在一些人们尚未认识到的有害微生物；其次，不同有害微生物之间可能发生相互作用导致其危害性增强。传统的有害微生物检测方法对此无能为力，很容易将不安全食品误认为安全食品，对食用者的健康造成潜在危害。

以在糖溶液中浸泡的食品为样品，利用非损伤微测技术（NMT）检测进出食品样品表面的分子离子流速值，再与现有的分子离子谱进行对比，即可快速准确判别样品的安全性，不仅无需事先推断可能污染被测食品的有害微生物、病毒（含新冠病毒）的种类，有效避免了漏检的可能性，而且无需进行微生物培养等长时间的前处理，能够实现快速检测。其操作简单，灵敏度极高，能够发现

有害微生物可能存在的相互间协同加强危害性的现象，结果准确可靠。

## 3) 农业技术领域

### i. 高效肥料的研发与生产

中国是农业大国，长期以来政府对农业生产一直高度重视。随着粮食产量的不断提高，过度施用肥料造成的严重后果也日益显现出来，绿色农业的概念正深入人心，要求肥料在保证作物生长效果的同时尽可能降低施用量，对环境的影响也尽可能减少。传统的判断肥料效果的方法依赖大田实验，费时费力，准确性差。

以作物的根为样品，通过非损伤微测技术检测在不同肥料作用下铵根、硝酸根、钾等离子的离子谱变化情况，能够准确而直接地获得表征肥料的作用效果，筛选出符合绿色农业要求的肥料料源。

### ii. 高通量种子活力快速无损检测

特定离子或分子的流入流出是生物体生理功能的基本特征之一。种子是一种特殊的生物体，也具备呼吸这一基本生理功能，因而也与其他生物体一样存在氧气分子的流入现象。氧气分子流入种子的流速值直接反映了种子呼吸功能的强弱，而种子呼吸功能的强弱又与其活力大小直接相关，因此氧气流速值能够作为判别种子活力简单、直观而又准确的指标。

以单粒活体种子为样品，利用非损伤微测技术，可以快速实时测量种子样品的氧气流速值，并直接给出单粒种子的活力数据，且测量过程对种子无损伤，不影响种子的后续使用，有效克服了传统方法只能得出统计结论而无法给出每一粒种子的活力、测量后

的种子无法继续使用等缺陷。该方法操作简单易行，结果准确可靠。

### 3. 未来应用热点

#### 1) 3D 组织 NMT 研究:

尽管 NMT 的 3D 功能技术发展远远超前于科学界多年，但进入 2018 年，世界范围内的生命科学工作者，尤其是动物医学研究人员，不约而同地把各自的研究兴趣放到了人体 / 动物活体组织的三维 (3D) 立体研究上。

比如基于组织工程的三维 (3D) 模具不仅可以模拟体内组织，而且具备一些传统二维 (2D) 培养没有的几个优势。其中最大的优势就是在 3D 模型条件下，提供了过去从未能够研究过的，相关基因表达转录后的微调信号及其网络。在这项研究中，通过使用新一代测序 (NGS) 来分析在 3D 支架上培养的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中转录

后调节的变化，确定了几种关键的 miRNA-mRNA 相互作用，这些相互作用可能有助于预判乳腺癌的转移 [4,5]。

非损伤微测技术在阐明肿瘤转移的生理机制方面，将发挥重大作用。

### 结束语

随着中国的经济崛起和综合国力的不断增强。中国目前是世界上，拥有非损伤微测系统实验室数量最多的国家，也是非损伤微测技术从研发到技术支持专业人员最多的国度。而且近二十年来孕育出了一批这方面的专家，教授和学生群体。因此，无论在技术还是人才方面，中国都有着俯视世界的先发优势。

未来如何保持和扩大这个来之不易的优势，将非损伤微测技术应用到更多的科研和民生领域，让 NMT 为科教兴国战略做出更大贡献，是摆在我们每位中国 NMT 人面前的艰巨使命，您准备好了吗？

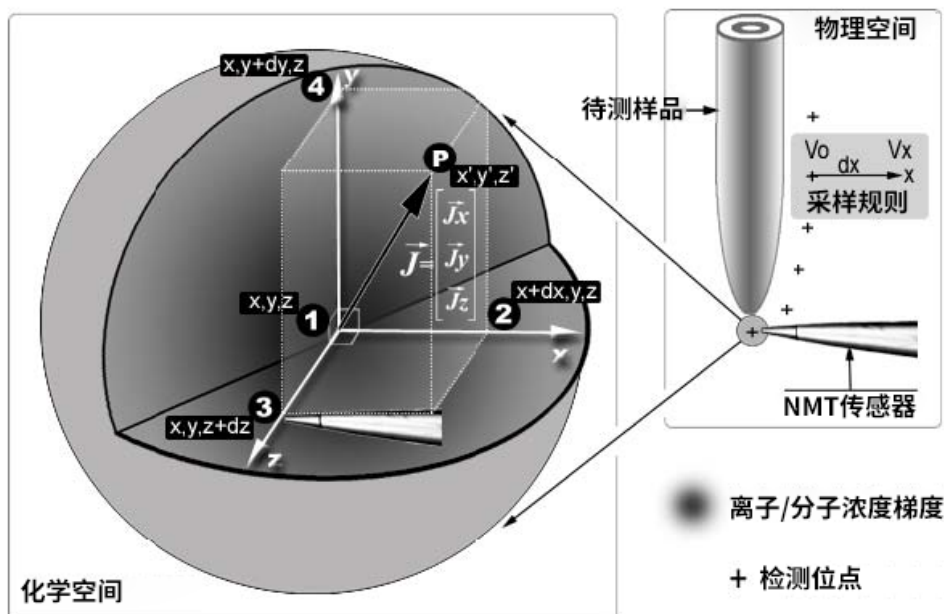


图 4. 非损伤微测技术 3D 检测原理

## 参考文献

- [1] Jaffe LF, Nuccitelli R. An ultrasensitive vibrating probe for measuring steady extracellular currents. *J Cell Biol.* 1974 Nov;63(2 Pt 1):614-28.
- [2] Kühtreiber WM, Jaffe LF. Detection of extracellular calcium gradients with a calcium-specific vibrating electrode. *J Cell Biol.* 1990 May;110(5):1565-73.
- [3] Kunkel J G , Cordeiro S , Xu Y J , et al. The Use of Non-Invasive IonSelective Microelectrode Techniques for the Study of Plant Development[J]. 2005.
- [4] Vikram Singh A, Gharat T, Batuwangala M, Park BW, Endlein T, Sitti M. Three-dimensional patterning in biomedicine: Importance and applications in neuropharmacology. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018 Apr;106(3):1369-1382.
- [5] Rodrigues J, Heinrich MA, Teixeira LM, Prakash J. 3D In Vitro Model (R)evolution: Unveiling Tumor-Stroma Interactions. *Trends Cancer.* 2021 Mar;7(3):249-264.

(责任编辑：李雪霏)