

肌萎缩侧索硬化症患者血液外泌体的 苏木化修饰研究

周凌竹¹, 王存利^{2*}, 张晓雨², 宋艳玲^{1*}, 卿光焱^{2*}

(1. 沈阳化工大学 化学工程学院, 辽宁 沈阳 110142; 2. 中国科学院大连化学物理研究所 中药科学研究中心, 辽宁 大连 116023)

摘要: 肌萎缩侧索硬化症(ALS)临床诊断缺乏早期标志物, 外周血成分复杂, 难以直接反映病理变化。血液外泌体作为稳定携带源细胞蛋白信息的纳米囊泡, 为无创疾病监测提供了窗口。苏木化修饰(SUMOylation)是重要的翻译后修饰, 在疾病中起关键调控作用, 但SUMO-1修饰在ALS血液外泌体中的特征尚不明确。该研究基于噬菌体展示技术筛选亲和配体(CP-1)并合成特异性富集材料(M2), 结合液相色谱-串联质谱, 对4例早期和4例中晚期ALS患者血液外泌体进行SUMO-1修饰蛋白质组学分析。共鉴定到119个SUMO-1修饰蛋白, 中晚期患者修饰蛋白的整体丰度显著高于早期患者, 且主要富集于趋化因子及HIF-1信号通路, 提示外泌体SUMO-1修饰可能参与ALS病理过程, 为疾病机制研究提供了新线索。

关键词: 肌萎缩侧索硬化症; 外泌体; 苏木化修饰; 噬菌体筛选; 液相色谱-串联质谱

中图分类号: O657.7; O657.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)05-0922-08

SUMOylation of Blood Exosomes in Amyotrophic Lateral Sclerosis

ZHOU Ling-zhu¹, WANG Cun-li^{2*}, ZHANG Xiao-yu², SONG Yan-ling^{1*}, QING Guang-yan^{2*}

(1. College of Chemical Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China;
2. Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract: The clinical diagnosis of ALS lacks early biomarkers, and the complexity of peripheral blood components makes it difficult to directly reflect pathological changes. Blood exosomes, which stably carry protein information from their source cells, provide a window for non-invasive disease monitoring. SUMOylation is a crucial post-translational modification that plays a key regulatory role in disease. However, the characteristics of SUMO-1 modification in the blood exosomes of ALS patients remain unclear. To address this, this study utilized an affinity ligand (CP-1) screened via phage display technology to synthesize a specific enrichment material (M2). Combined with LC-MS/MS, a proteomic analysis of SUMO-1 modifications was performed on blood exosomes from 4 early-stage and 4 mid-to-late-stage ALS patients. A total of 119 SUMO-1-modified proteins were identified. The overall abundance of these modified proteins was significantly higher in middle-to-late-stage patients compared to early-stage patients, and they were primarily enriched in the chemokine signaling and HIF-1 signaling pathways. These findings suggest that exosomal SUMO-1 modification may be involved in the pathological process of ALS, providing new clues for understanding the disease mechanism.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; exosomes; SUMOylation; phage display; LC-MS/MS

肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种神经退行性疾病, 特征是运动神经元的进行性丧失^[1-2]。目前,

收稿日期: 2026-02-06; 修回日期: 2026-04-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(22504140)

* 通讯作者: 王存利, 博士, 研究方向: 细胞外囊泡与神经退行性疾病, E-mail: wangcunli@dicp.ac.cn

宋艳玲, 博士, 副教授, 研究方向: 天然产物结构改造及生物活性研究、化学药物合成工艺研究, E-mail: yanlingsong521@126.com

卿光焱, 博士, 研究员, 研究方向: 生物分子响应性聚合物及其生物应用、面向翻译后修饰蛋白质组学的智能富集材料、癌症早期诊断与精准分型, E-mail: qinggy@dicp.ac.cn

网络首发日期: 2026-04-16

ALS的临床诊断缺乏早期生物标志物,导致确诊延迟、病情评估困难,制约了靶向治疗药物的发展^[3]。传统的脑脊液具有侵入性、不易重复获取,外周血作为常规、微创的体液来源,是理想的选择,但其特异性信号常被高丰度蛋白掩盖^[4]。近年来,细胞外囊泡(EVs),尤其是外泌体(Exo),为解决这一难题提供了革命性的视角。Exo是细胞主动分泌的纳米级脂质双层囊泡,携带蛋白质、核酸和脂质等物质,能在体液中稳定存在^[5]。对于ALS而言,血液中的Exo主要来源于中枢神经系统的神经元和胶质细胞,其组成能够反映大脑与脊髓的病理状态,为无创疾病研究提供了关键窗口^[6]。

目前,Exo标志物的研究主要聚焦于蛋白质组和RNA组,然而,蛋白质功能不仅取决于其表达丰度,更受到翻译后修饰(PTMs)的严格调控。在神经退行性疾病中,致病蛋白的异常聚集往往源于PTMs失衡^[7],因此,深入解析Exo的PTMs能更直接捕捉与疾病相关的功能性失调信号。常见的PTMs主要包括磷酸化(Phosphorylation)、泛素化(Ubiquitination)、糖基化(Glycosylation)和乙酰化(Acetylation)等^[8]。与泛素化类似,苏木化(SUMOylation)也是重要的类泛素化修饰之一,指小泛素样修饰蛋白(SUMO)通过异肽键共价连接到底物蛋白的赖氨酸(Lys)残基上,从而调控底物蛋白的亚细胞定位、稳定性及转录活性等生物学功能。研究表明,SUMO化修饰在维持基因组稳定性、应激反应和神经元功能中扮演核心角色^[9-10]。哺乳动物的SUMO化修饰主要存在SUMO-1、SUMO-2和SUMO-3三种形式^[11],SUMO-2/3序列高度相似,参与全局性调节;而SUMO-1的序列同源性较低(约45%),修饰更具特异性,常介导独特的生物学过程^[12]。研究表明,SUMO-1修饰异常与多种神经退行性疾病的蛋白质错误定位和功能失调直接相关^[13]。然而,ALS中SUMO-1修饰在血液Exo的变化规律尚属未知领域。

鉴于SUMO-1修饰在神经疾病中的潜在关键作用,系统解析ALS患者血液Exo中的SUMO-1修饰具有重要意义。然而,由于内源性SUMO-1丰度显著低于SUMO-2/3,且商品化抗体在特异性、亲和力及稳定性方面存在局限^[14],加之血液Exo蛋白质组动态范围大、杂蛋白干扰强,针对Exo等微量样本的SUMO-1修饰蛋白质组学研究仍面临巨大挑战。“QTGG”作为SUMO-1酶切后的特征性短肽序列,可特异性区分SUMO-1与其他SUMO家族成员。因此,本研究以QTGG为靶标,通过噬菌体展示筛选获得高亲和力肽CP-1(CPEKWLGTG),并将其共价固定于SiO₂@poly(PEGMEA-co-GMA),合成了SUMO-1修饰肽段富集材料(M2),可高效、特异性捕获复杂体系中的QTGG^[15]。将M2应用于蛋白质组学^[16]分析,首次系统解析了ALS患者血液Exo中的SUMO-1修饰,发现其修饰丰度随疾病进程显著升高,并功能性富集于趋化因子信号和HIF-1信号通路,提示Exo中SUMO-1修饰可作为反映ALS疾病阶段的敏感分子特征,为后续SUMO异常修饰的机制研究奠定了基础。

1 实验部分

1.1 样本采集与分组

本研究经大连医科大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。收集8例ALS患者血液样本,根据修订版ALS功能评分量表(ALSFRS-R)评分及病程,将其分为早期(ALSFRS-R>30,病程<24个月, $n=4$)和中晚期(ALSFRS-R≤30,病程≥24个月, $n=4$)。采集EDTA抗凝外周血,血浆于采集后2 h内分离, -80 °C保存。

1.2 Exo分离与鉴定

采用超速离心法分离血液Exo。血液依次经300、2 500 g离心得到血浆,再以110 000 g超速离心90 min沉淀Exo。磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,以110 000 g超速离心60 min(超高速冷冻离心机,美国Beckman)。使用前,将沉淀重悬于PBS中,用BCA蛋白检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司)定量。通过纳米颗粒分析仪(NTA, 马尔文NS300)测定Exo大小和数量,透射电子显微镜(TEM, 日本JEM-2100)观察形态与形状。制备TEM样本时,取10 μL样品滴加于300目铜网(北京中镜科仪有限公司)上。吸附15 min后,用滤纸吸去多余溶液,用10 μL、15 mg/mL磷钨酸溶液(上海阿拉丁试剂有限公司)进行30 s染色,再用滤纸吸去边缘染色液,最后观察样本。

1.3 SUMO-1修饰肽段的特异性富集材料(M2)制备

采用噬菌体展示技术(噬菌体展示肽库,美国New England Biolabs),筛选能够特异性识别SUMO-1修饰肽段QTGG(苏州中肽生化有限公司、南京杰肽生物科技有限公司合成,采用高效液相色谱法(C₁₈

反相柱, 纯度>95%)纯化)的CP-1^[13], 进而制备M2富集材料。首先, 将4-氰基-4-(苯基硫代甲酰硫基)戊酸(CPPA, >97%, 上海麦克林生化科技有限公司)、N, N'-二环己基碳二亚胺(DCC, 99%)及N-羟基琥珀酰亚胺(NHS, 98%)溶于无水N, N-二甲基甲酰胺(DMF), 30 °C活化2 h, 加入SiO₂@NH₂(日本Fuji Silysia Chemical Ltd., Chromatorex NH2 SPS300-5; 粒径~5 μm, 孔径~30 nm), 30 °C反应48 h, 通过离心收集微球, 依次用DMF、甲醇和超纯水洗涤, 经真空冷冻干燥后, 得到表面修饰有可逆加成-断裂链转移剂(RAFT)的微球。随后, 将微球加入含有甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA, 97%)、聚乙二醇甲基醚丙烯酸酯(PEGMEA, 美国Sigma-Aldrich公司)、引发剂偶氮二异丁腈(AIBN, 99%)的DMF溶液中, 经3次冷冻-抽气-解冻循环除氧后, 65 °C N₂下反应24 h, 使单体在微球表面发生共聚合。反应完成后, 离心收集材料, 经DMF和超纯水洗涤后冻干, 得到SiO₂@poly(PEGMEA-co-GMA)。最后, 将上述微球分散于含有CP-1的水溶液中, 加入三乙胺(TEA)作为催化剂, 45 °C下温和反应48 h, 使CP-1末端的伯氨基与聚合物中的环氧基团发生开环反应, 形成稳定的共价键。通过离心、水洗和冻干, 得到M2, 其表征及固定效率验证已在课题组前期工作中完成^[15]。实验所用超纯水由Milli-Q制备(电导率18.2 MΩ·cm⁻¹, 25 °C), DCC、NHS、DMF、GMA、AIBN、TEA均购于上海阿拉丁试剂有限公司。

1.4 蛋白质组学分析

Exo经裂解后, 溶解于8 mol/L尿素中, 冰上裂解30 min, 加入50 mmol/L碳酸氢铵超声处理3 min, 在56 °C下用10 mmol/L二硫苏糖醇(DTT, 美国Sigma-Aldrich公司)还原1 h, 再在室温下用25 mmol/L碘乙酰胺(IAA, 美国Sigma-Aldrich公司)避光烷基化30 min。蛋白质先后经胰蛋白酶(Trypsin, 37 °C, 16 h, 美国Promega)与谷氨酰内切酶(Glu-C, 37 °C, 12 h, 美国Promega公司)双酶切(酶:蛋白=1:40, *w/w*)。随后, 用Sep-Pak C18柱(美国Waters公司)脱盐肽段, 并与M2在4 °C下孵育过夜。最后, 用80%乙腈(ACN, 德国Merck)/0.1%甲酸(FA)洗涤离心沉淀物, 收集洗脱液用于液相色谱-串联质谱分析(LC-MS/MS, 美国LTQ Orbitrap Elite)。尿素、碳酸氢铵、FA均购于上海阿拉丁试剂有限公司。

1.5 生物信息学分析

使用MaxQuant软件^[17], 将质谱数据与人类蛋白质序列参考数据库(UniProt)进行比对鉴定肽段。随后, 使用Perseus软件^[18]进行统计学分析, 以筛选差异表达蛋白质。对于差异蛋白, 使用clusterProfiler R软件包(版本4.10.0)^[19], 利用enrichplot包中的cnetplot函数生成基因-通路网络关系图(Cnetplot), 进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

2 结果与讨论

2.1 ALS患者血液Exo的成功分离与鉴定

本研究从ALS早期及中晚期患者的血液样本中分离提取Exo。首先, 采用超速离心法成功获得了Exo(图1A、B)。随后, 通过形态学观察与粒径分布对Exo进行鉴定。如图1C所示, Exo在TEM中呈现清晰的双层膜结构及经典的杯状形态, 与Exo超微结构特征完全吻合^[20]。对Exo大小进行统计学分析, 发现Exo相对均匀, 平均大小为101.36 nm(图1D)。NTA分析表明, 绝大多数颗粒直径集中分布在50~150 nm, 其峰值约在125 nm处(图1E), 与TEM结果相互印证。综上, 从血液中成功分离出形态与粒径均符合标准的Exo, 获得了可用于蛋白质组学分析的高质量样品。

2.2 SUMO-1修饰肽段识别体系的验证

为解决SUMO-1经Trypsin酶切后残留肽段过长、不利于质谱检测的问题, 引入Glu-C二次酶切, 将其修剪为带有QTGG标签的修饰肽段(图2A)。以QTGG为靶标, 通过噬菌体展示筛选获得了CP-1(图2B), 随后采用生物膜干涉技术(BLI), 验证了CP-1与SUMO-1修饰肽段的相互作用。实验选用包含QTGG核心序列的延伸肽段ELGMEEDVIEVYQEQTGG, 以避免CP-1与QTGG在BLI检测中信号不稳定的问题。BLI结果显示, CP-1与延伸肽段的平衡解离常数(K_D)为111.9 nmol/L, 表明二者存在很强的结合亲和力(图2C、D)。等温滴定量热(ITC)结果显示, $K_D=71.78$ nmol/L, 表明CP-1对QTGG具有高亲和力与特异性(图2E、F)。基于该验证结果, 进一步以CP-1为特异性识别配体制备M2。在SiO₂@NH₂上, 通过RAFT反应制备SiO₂@poly(PEGMEA-co-GMA), 再与CP-1共价固定得到M2(图2G), 用于后续SUMO-1修饰肽段的富集, 该材料的富集特异性与稳定性已在前期研究中得到系统验证^[15]。

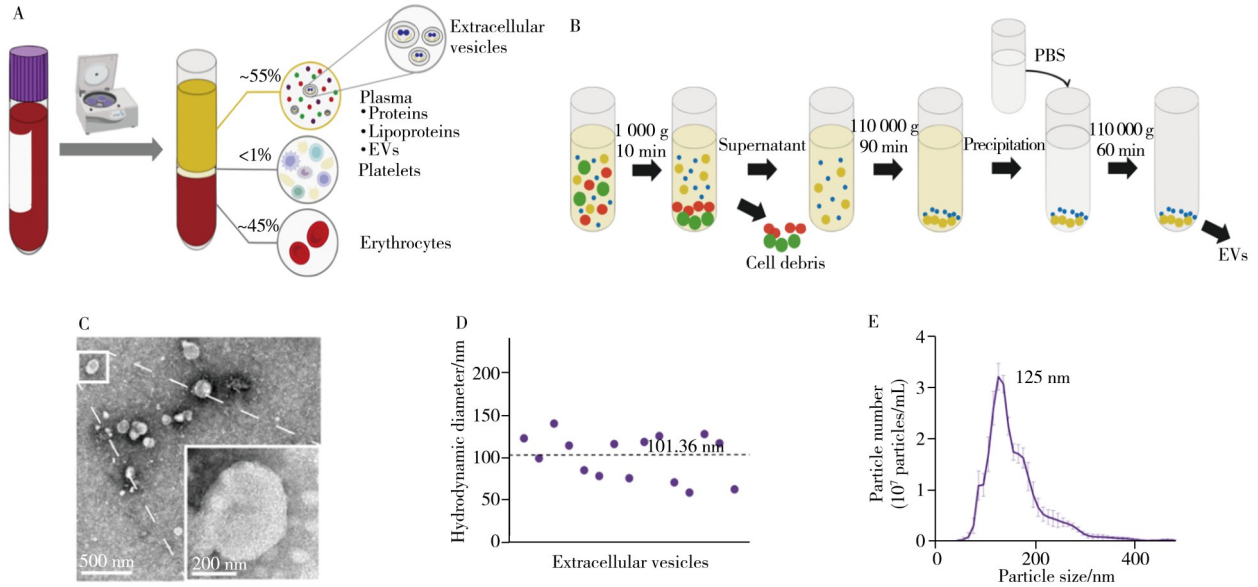


图 1 ALS 患者血液 Exo 的分离与表征

Fig. 1 Isolation and characterization of exosomes from the blood of ALS patients

A. plasma was isolated from peripheral blood samples of ALS patients by centrifugation; B. Exo were separated from plasma using ultracentrifugation; C. representative TEM image showing the typical cup-shaped morphology of isolated vesicles; D. measurement of vesicle hydrodynamic diameter, $n=15$; E. NTA analysis of Exo size distribution and concentration (A. ALS 患者外周血样本经离心分离获得血浆; B. 采用超速离心法分离血液 Exo; C. TEM 观察 Exo 的典型杯状结构; D. Exo 流体动力学直径的测量, $n=15$; E. NTA 测定 Exo 粒径分布和浓度变化)

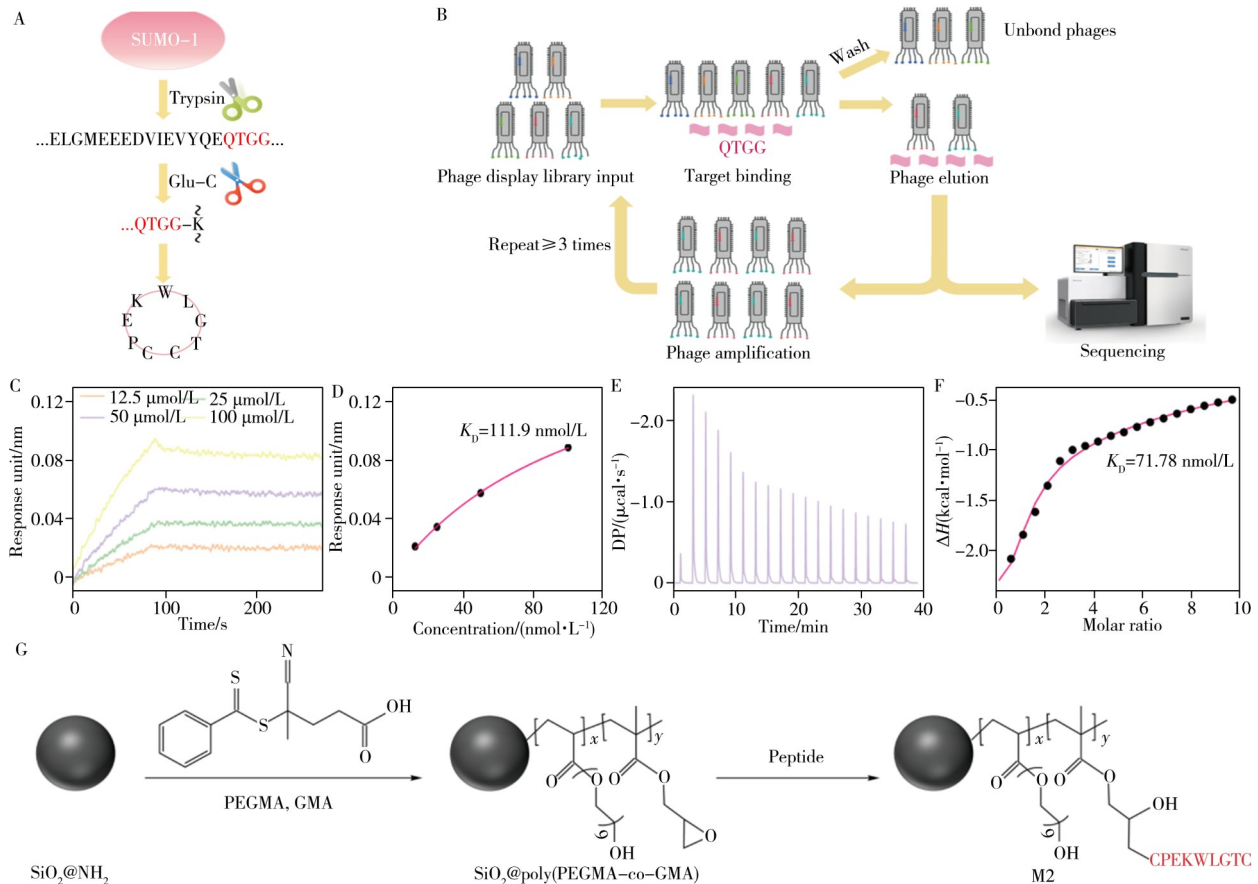


图 2 SUMO-1 修饰肽段特异性识别配体的筛选及 M2 富集材料的制备示意图

Fig. 2 Schematic of specific ligand screening for SUMO-1-modified peptides and fabrication of the M2 enrichment material A. schematic diagram of the QTGG derived from SUMO-1 after dual enzymatic digestion; B. screening of peptide ligands targeting QTGG via phage display technology (biopanning); C-D. BLI binding kinetics and fitted curves of extended peptides with CP-1 at varying concentrations; E-F. ITC titration curve and fitted isotherm of CP-1 with QTGG in aqueous solution^[15]; G. schematic illustration of the preparation of the M2 (A. SUMO-1 经双酶切后得到 QTGG 示意图; B. 基于噬菌体展示技术对 QTGG 进行肽配体的生物淘选; C-D. 不同浓度延伸肽段与 CP-1 的 BLI 动力学结合及拟合曲线; E-F. CP-1 与 QTGG 在水中的 ITC 曲线及拟合等温线^[15]; G. M2 制备示意图)

2.3 Exo 中 SUMO-1 修饰蛋白的整体鉴定

以 4 例早期和 4 例中晚期 ALS 患者血液来源的 Exo 为样本, 将 M2 应用于蛋白质组学流程以分析 SUMO-1 修饰蛋白。如图 3A 所示, 从患者血液中分离纯化 Exo 后, 样本经 Trypsin 与 Glu-C 双酶切处理, 其中 Trypsin 将蛋白消化为 SUMO-1 修饰的混合肽段, Glu-C 进一步将其消化为含有 QTGG 标签的混合肽段。随后, 肽段经 Sep-Pak C18 柱脱盐分离, 利用 M2 材料特异性富集含 QTGG 标签的 SUMO-1 修饰肽段, 并最终进行 LC-MS/MS 分析。该流程通过双酶切精准暴露 QTGG 标签, 结合 M2 材料的特异性捕获, 实现了对复杂血液外泌体样本中低丰度 SUMO-1 修饰蛋白的高选择性富集与鉴定。定量结果显示, 不同疾病阶段患者 Exo 中 SUMO-1 修饰蛋白整体丰度存在显著差异(图 3B、C), 且中晚期患者的鉴定数量较早期呈上升趋势。由于 ALS 患者存在高度个体异质性, 且临床分期仅为宏观分类, 同一分期内的分子水平可能存在差异, 因此各样本间 SUMO-1 修饰蛋白鉴定数量呈现一定波动。上述结果表明, M2 可在复杂 Exo 样本中实现 SUMO-1 修饰蛋白的有效检测, 并适用于跨样本的比较分析, 为后续差异分析及生物信息学研究奠定了数据基础。

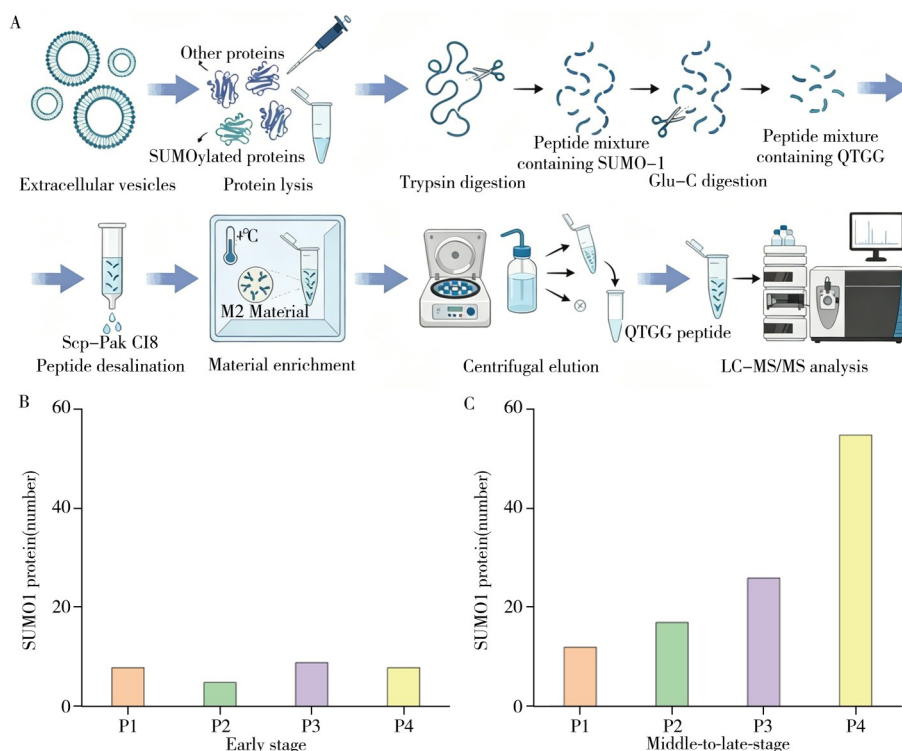


图 3 ALS 患者血液 Exo 中 SUMO-1 修饰蛋白的富集分析流程及定量结果

Fig. 3 Analysis of SUMO-1 from isolation to quantification in blood-derived extracellular vesicles of ALS patients

A. schematic diagram of the enrichment and LC-MS/MS analysis workflow for SUMO-1-modified proteins; B-C. quantification of SUMO-1-modified proteins identified in Exo derived from the blood of early-stage and middle-to-late-stage ALS patients. Owing to the scarcity of clinical samples and collection volume constraints, the identification numbers shown are the actual data from a single analysis per sample (A. SUMO-1 修饰蛋白富集与 LC-MS/MS 分析流程示意图; B-C. 早期及中晚期 ALS 患者血液 Exo 中 SUMO-1 修饰蛋白鉴定数量统计。鉴于临床样本的稀缺性与采集量的实际制约, 所呈现的鉴定数量均为各样本在单次分析中的真实数据)

2.4 差异 SUMO-1 修饰蛋白的功能与通路分析

为探讨 ALS 不同疾病阶段 Exo 中 SUMO-1 修饰蛋白的功能特征, 对早期与中晚期患者样本进行了差异分析。如图 4A 所示, 早期 ALS 患者共鉴定到 21 个 SUMO-1 修饰蛋白, 中晚期患者鉴定到 74 个, 而二者仅有 7 个重叠, 提示 SUMO-1 修饰在 ALS 进展过程中发生显著变化, 具有明显的阶段特异性。鉴于这些大量阶段特异性的 SUMO-1 修饰蛋白可能更直接反映病程变化, 进一步对两组非重叠蛋白进行生物信息学分析, 以解析其功能特征及相关通路。

KEGG 通路分析揭示(图 4B), Hepatitis B 富集得分最高 ($-lgp \approx 3.4$), 麻疹病毒(Measles)与趋化因子信号通路(Chemokine signaling pathway)显著富集且数量较多 (Count ≥ 4)。此外, SUMO-1 修饰蛋白亦显著富集于缺氧诱导因子-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、弓形虫病(Toxoplasmosis)及胰岛素信号

通路(Insulin signaling pathway), 这些通路神经炎症^[21]和缺氧应答密切相关。Cnetplot图直观呈现了核心基因与通路的关联模式(图4C), Q9Y243(AKT3)、P42224(STAT1)广泛连接至多个通路(如Chemokine、HIF-1、Apelin signaling), 体现了其作为中心调控因子的潜力; 而Q13370(PDE3B)、Q2TB90(HKDC1)关联于碳水化合物消化吸收(Carbohydrate digestion and absorption)、嘌呤代谢(Purine metabolism), 提示其在能量代谢中的功能。GO功能分析显示(图4D), 生物过程(BP)类别中, DNA代谢过程调控(regulation of DNA metabolic process)、DNA生物合成过程(DNA biosynthetic process)显著富集(Count≥7); 细胞组分(CC)类别中, 核膜(Nuclear membrane)与核被膜(Nuclear envelope)条目较丰富(Count=7); 分子功能(MF)类别中, 富集条目以分子适配体活性(Molecular adaptor activity)、DNA结合转录因子结合(DNA binding transcription factor binding)为主(Count=6)。总体而言, Exo中SUMO-1修饰主要靶向信号转导枢纽蛋白和转录调控因子, 符合SUMO化通过调控蛋白互作发挥功能的特性, 提示其可能通过修饰HIF-1 α ^[22]等适配蛋白或转录因子, 在ALS进程中异常调控神经炎症与细胞应激反应。

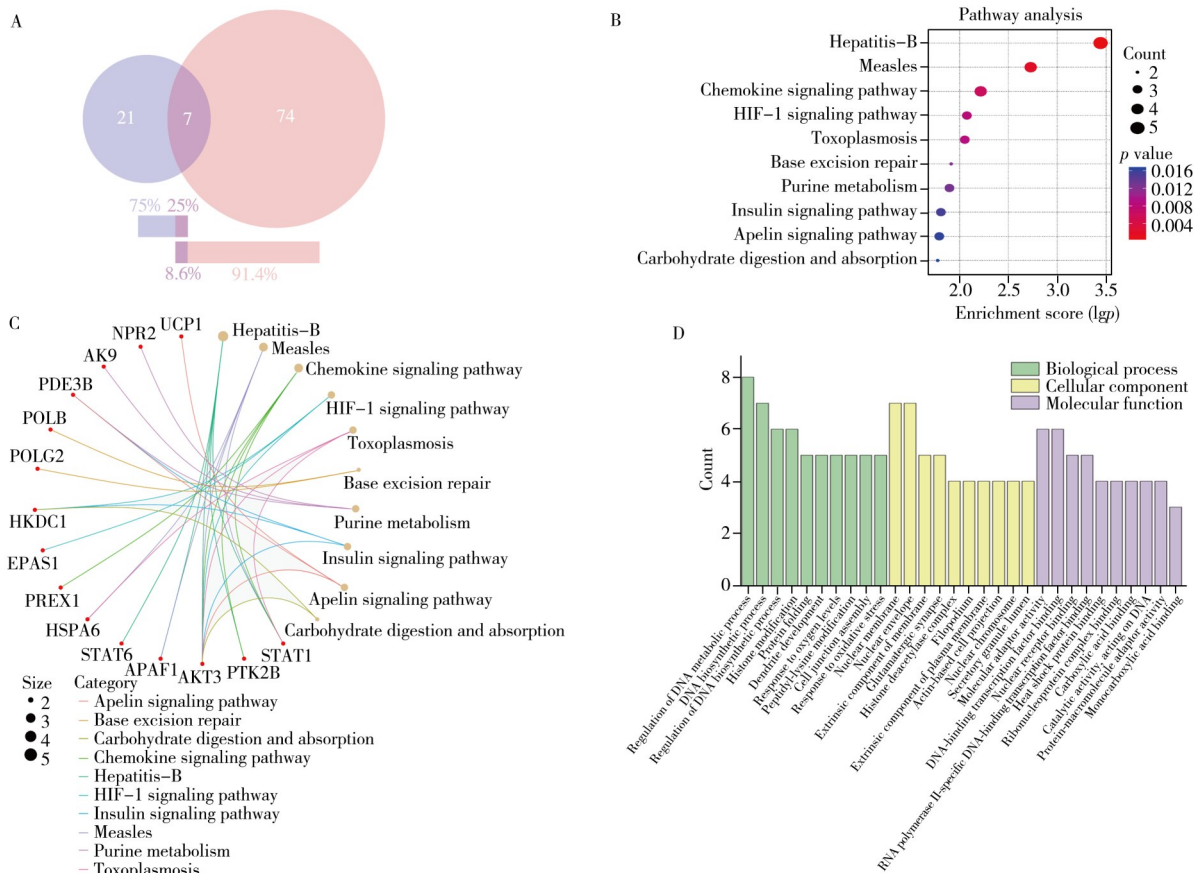


图4 差异SUMO-1蛋白的统计与通路富集分析结果

Fig. 4 Statistical and pathway enrichment analysis of differential SUMO-1 proteins

A. Venn diagram comparing SUMO-1-modified proteins between early and advanced ALS stages; B. KEGG enrichment bubble plot (size: enrichment factor; color: $-\lg p$); C. Cnetplot showing pathway-protein associations (node color: pathway category; node size: number of proteins); D. GO enrichment bar plot (Top 10 terms), categorized into BP, CC, and MF (A. 早期与中晚期ALS患者血液Exo中SUMO-1修饰蛋白的韦恩图; B. KEGG通路富集气泡图(大小: 数量; 深浅: 显著性); C. Cnetplot图(通路节点颜色: 类别; 大小: 蛋白数量); D. GO富集柱状图(Top 10), 按BP、CC和MF展示)

3 结论

本研究基于噬菌体展示技术筛选亲和配体(CP-1)并合成特异性富集材料M2, 应用于蛋白质组学流程中, 通过LC-MS/MS进一步分析了ALS患者血液外泌体SUMO-1修饰的变化情况, 并对差异SUMO-1修饰蛋白进行了功能与通路分析。与已有SUMO-1修饰组学研究相比, 本工作的创新之处在于: (1)首次将基于QTGG标签的肽适配体富集策略(M2材料)应用于ALS患者血液Exo这一复杂微量样本, 验证了其在该体系中的适用性与富集效能; (2)首次系统分析了早期和中晚期ALS患者血液Exo中SUMO-1修饰蛋白的差异, 发现中晚期患者SUMO-1修饰蛋白的丰度显著升高, 并富集于趋化因子及

HIF-1 信号通路, 为从SUMO化修饰层面理解ALS疾病进展提供了新线索。上述结果提示, Exo中SUMO-1修饰可能反映ALS的疾病阶段, 并承载特定的病理生理信息, 为利用Exo中SUMO-1修饰开展ALS机制研究与病程监测提供了技术方案和数据依据。

参考文献:

- [1] Clift A, Rowen D, Knox L, Griffiths A W, McDermott C J. *Muscle Nerve*, **2025**, 72(3): 359-382.
- [2] Chen Y H, Bai Y M, Yan C Q, Wang Z, Liu A L. *Chin. J. New Drugs*(陈毅恒, 白祎名, 颜彩琴, 王喆, 刘艾林. 中国新药杂志), **2025**, 34(21): 2267-2277.
- [3] Roy T, Al-Chalabi A, Iacoangeli A, Al Khleifat A. *Front. Neurosci.*, **2025**; 19: 1636303.
- [4] Darabi S, Ariaei A, Rustamzadeh A, Afshari D, Charkhat G E A, Darabi L. *Diagn. Pathol.*, **2024**, 19(1): 47.
- [5] Mizenko R R, Feaver M, Bozkurt B T, Lowe N, Nguyen B, Huang K W, Wang A, Carney R P. *J. Extracell. Vesicles*, **2024**, 13(10): e12510.
- [6] Cai H M, Pang Y N, Wang Q, Qin W, Wei C B, Li Y, Li T T, Li F Y, Wang Q G, Li Y, Wei Y P, Jia L F. *Alzheimers Res. Ther.*, **2022**, 14(1): 181.
- [7] Guan P P, Wang P. *Mol. Neurobiol.*, **2023**, 60(7): 3617-3632.
- [8] Zhong Q, Xiao X N, Qiu Y J, Xu Z Q, Chen C Y, Chong B C, Zhao X J, Hai S, Li S Q, An Z M, Dai L Z. *Med-Comm*, **2023**, 4(3): e261.
- [9] Chen X, Zhang Y H, Wang Q Q, Qin Y Y, Yang X Y, Xing Z C, Shen Y J, Wu H M, Qi Y T. *FASEB J.*, **2021**, 35(4): e21510.
- [10] Li Y, Shan Y C, Liang Z, Zhang L H, Zhang Y K. *J. Instrum. Anal.* (李洋, 单亦初, 梁振, 张丽华, 张玉奎. 分析测试学报), **2022**, 41(1): 58-62.
- [11] Becker J, Barysch S V, Karaca S, Dittner C, Hsiao H H, Berriel D M, Herzig S, Urlaub H, Melchior F. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2013**, 20(4): 525-531.
- [12] Hendriks I A, Lyon D, Su D, Skotte N H, Daniel J A, Jensen L J, Nielsen M L. *Nat. Commun.*, **2018**, 9(1): 2456.
- [13] Chen Y S, Chen X F, Luo Z W, Kang X R, Ge Y S, Wan R W, Wang Q, Han Z H, Li F Q, Fan Z C, Xie Y C, Qi B J, Zhang X T, Yang Z W, Zhang J H, Liu D P, Xu Y Z, Wu D Y, Chen S Y. *J. Adv. Res.*, **2025**, 69: 279-297.
- [14] Wang W, Matunis M J. *Cells*, **2023**, 13(1): 8.
- [15] Zhang X Y, Zhong B W, Sun Y, Liu D, Zhang X C, Wang D D, Wang C L, Gao H L, Zhong M L, Qin H J, Chen Y, Yang Z Z, Li Y, Wei H J, Yang X D, Zhang Y K, Jiang B, Zhang L H, Qing G Y. *Chem. Sci.*, **2024**, 16(6): 2634-2647.
- [16] Zhang L, Wang X Y, Zhang Y, Lu H J. *J. Instrum. Anal.* (张磊, 王晓宇, 张莹, 陆豪杰. 分析测试学报), **2022**, 41(4): 443-453.
- [17] Cox J, Mann M. *Nat. Biotechnol.*, **2008**, 26(12): 1367-1372.
- [18] Tyanova S, Temu T, Sinitcyn P, Carlson A, Hein M Y, Geiger T, Mann M, Cox J. *Nat. Methods*, **2016**, 13(9): 731-740.
- [19] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, Chen M J, Guo P F, Dai Z H, Feng T Z, Zhou L, Tang W L, Zhan L, Fu X C, Liu S S, Bo X C, Yu G C. *Innovation(Camb)*, **2021**, 2(3): 100141.
- [20] Hu Y Y, Di H N, Lai H Y, Li Y R, Chen C, Tian Y, Yan X M. *J. Instrum. Anal.* (胡芸芸, 底浩楠, 赖辉燕, 李雨柔, 陈晨, 田野, 颜晓梅. 分析测试学报), **2022**, 41(9): 1345-1354.
- [21] Yan L S, Zhang J, Wu W D, Zhou Y Y. *J. Chongqing Med. Univ.* (闫丽爽, 张健, 吴伟东, 周妍妍. 重庆医科大学学报), **2025**, 50(11): 1457-1464.
- [22] Lin Y, Wang M J, Xiao Z, Jiang Z Y. *Life Sci.*, **2021**, 276: 119432.

(责任编辑: 丁 岩)

本期“分析测试科学奖专题”获奖项目介绍

获奖项目：糖链分析分离新方法

获奖人员：卿光焱，梁鑫森，李闵闵，熊雨婷，孙文静，王婧，赵新佳，施振强，李秀玲

项目简介：糖链的精准捕获与结构解析是糖科学领域的核心难题，本项目以“糖链亲和体系的设计与调控”为核心主线开展系统性创新研究，形成多项关键成果并明确应用价值与转化潜力：提出基于动态共价化学的唾液酸糖肽富集新策略，实现糖肽高选择性捕获与高吸附容量突破；融合噬菌体展示筛选特异性配体与瓶刷型聚合物设计，研制出血液中脂多糖精准捕获材料，为血液净化提供技术支撑；设计靶向双分枝型唾液酸糖链的强亲和配体，结合细胞印迹策略，显著提升肝癌循环肿瘤细胞(CTC)捕获效率，助力早期诊断；开发新型糖链标记技术，借助蛋白纳米孔实现糖链穿孔信号采集、同分及连接异构体区分与酶促糖基化反应动态监测，开创纳米孔糖链测序新方向。应用层面，脂多糖血液净化材料为脓毒症救治提供新方案，有望降低死亡率、节约医疗资源；肝癌 CTC 捕获技术提升早期诊断效果，改善患者生存率；纳米孔糖链分析技术有望打破国外垄断，推动国产高端分析仪器与试剂研发。相关技术已申报多项国家发明专利，具备产业化转化前景，不仅为糖链捕获与解析难题提供全新方法体系，引领相关研究方向、推动糖科学发展，更对提升我国在糖科学及精准医疗领域的核心竞争力具有重要意义。

团队简介：



获奖团队合影

生物分离与界面分子机制团队立足国家精准医疗重大需求，瞄准国际糖科学与分析化学前沿，围绕重大疾病防治领域，致力于研发高选择性、高灵敏度的生物分离与界面分子调控新技术。团队聚焦复杂生物基质中糖链的精准分离与结构解析这一核心难题，形成了特色鲜明的研究方向体系，涵盖：糖链精准捕获与纳米孔测序、疾病标志物高灵敏检测、循环肿瘤细胞高效捕获及肝癌早诊、生物样本前处理创新方法等方向。

本团队是一支深耕糖科学与分析测试领域、兼具创新活力与技术攻坚实力的科研队伍，长期以糖链亲和体系的设计与调控为主线，系统性攻克了复杂生物样本中糖链分析的关键技术瓶颈，为糖链分离与分析提供了崭新思路。近六年，团队在 *Acc. Chem. Res.*, *J. Am. Chem. Soc.* (2篇), *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Adv. Mater.* (3篇), *Nat. Commun.*, *Mater. Today*, *ACS Nano* (3篇), *Adv. Funct. Mater.*, *Adv. Sci.*, *Chem. Sci.* (2篇), *Nano Lett.*, *NPG Asia Mater.* (2篇), *Trends Anal. Chem.* (6篇), *Small* (5篇), *Anal. Chem.* 等国际权威期刊发表直接相关论文 51 篇，申报国家发明专利 9 项、获授权 2 项。代表性成果多次被 *Chem. Soc. Rev.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Chem. Sci.* 等顶级期刊正面引用与高度评价，有力推动了糖链分离分析领域的发展。