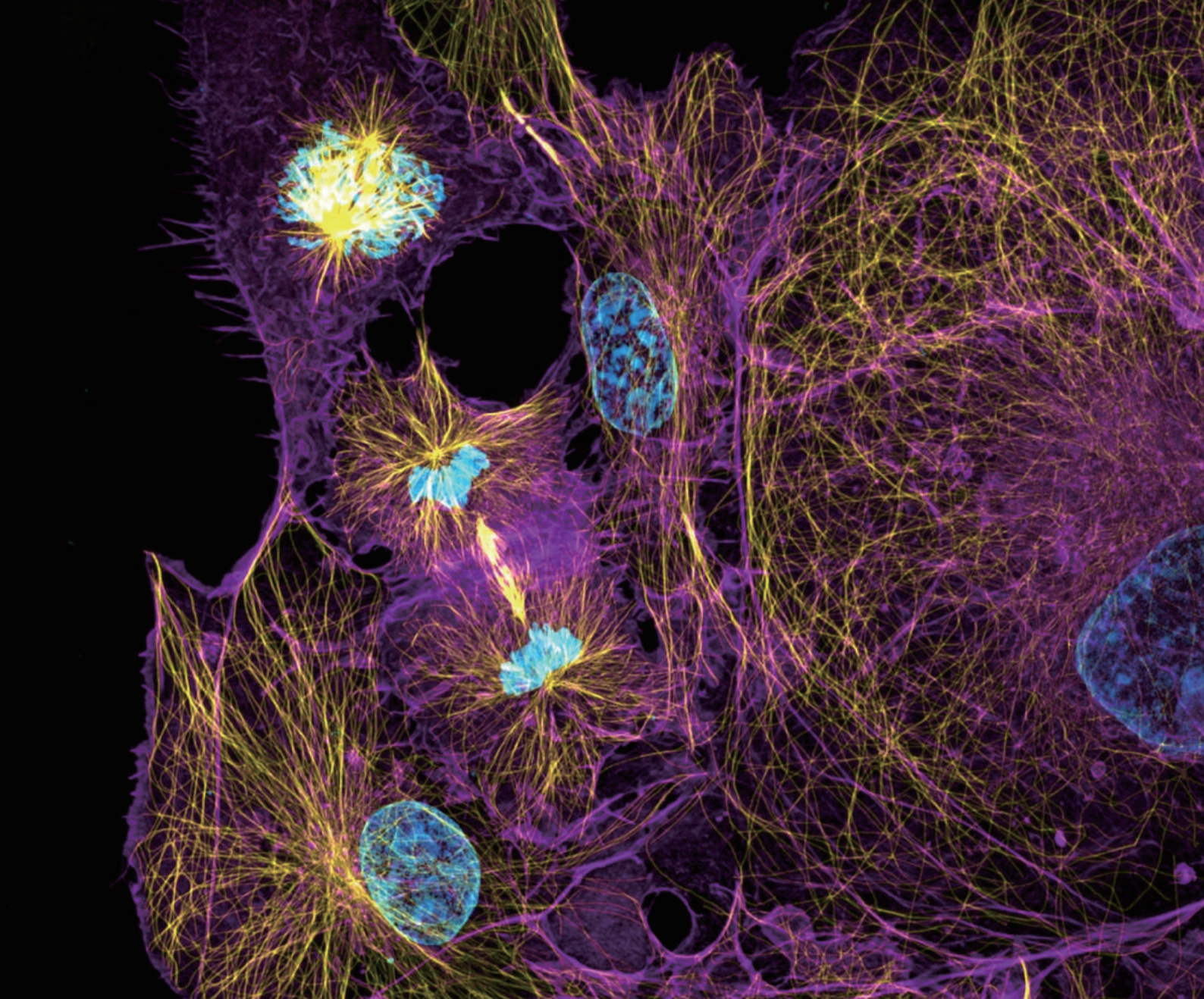




## 肿瘤学显微成像解决方案

版本 2.0



Seeing beyond



# 我们愿与您一起接受挑战，探索肿瘤的奥秘

蔡司，您值得信赖的合作伙伴

恶性肿瘤（癌症）已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一。恶性肿瘤死亡占居民全部死因的23.91%，且近十几年来恶性肿瘤的发病死亡均呈持续上升态势。肺癌、肝癌、上消化系统肿瘤及结直肠癌、女性乳腺癌等依然是我国主要的恶性肿瘤。

随着科学技术的发展，对于恶性肿瘤的研究越来越广泛和深入，从揭示肿瘤发生、发展机理为目标的基础研究，到肿瘤诊断治疗新技术的应用研究，再到抗肿瘤药物的研究。精准医学将基因组学、蛋白质组学等前沿医学技术与肿瘤疾病特征相结合，实现从基础医学研究到临床治疗的转化。利用肿瘤特异性的遗传标记技术给予高危人群早期预警、早期诊断。肿瘤分子生物学的研究结果为肿瘤精准治疗提供疾病诊断分型和药物治疗的精准靶点。肿瘤靶向药物研发与应用帮助发现新的药物治疗靶点和候选药物。在这本手册中，我们将带来蔡司在肿瘤研究方面的全系列产品，以及前沿的解决方案，助您解开肿瘤发生、发展、转移、浸润、消亡等过程中的层层奥秘。

自 1846 年以来，蔡司在不断砥砺前行，开拓进取，致力于提供更好的科学工具和研究方法，一起推动人类的健康与发展。

## 肿瘤病理

Page 6-7

## 肿瘤学机理研究

- 肿瘤细胞潜在机制探索
- 肿瘤侵袭转移
- 血管生成
- 肿瘤微环境与肿瘤免疫
- 肿瘤与干细胞

Page 8-21

## 肿瘤精准治疗

- 药物筛选
- 药理、毒理与耐药

Page 22-25

# 蔡司全系列显微成像解决方案

实现不同样品状态、不同样品尺度、不同观察方式、不同时间和空间分辨率成像

## Axioscan 7 全自动数字玻片扫描系统

高质量一键式快速自动扫描



## CellDiscoverer 7 全自动活细胞成像平台

稳定、便捷、高通量的长时程成像



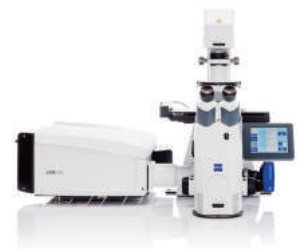
## PALM MicroBeam 激光显微切割系统

分离纯化、精准收集，可升级配置光镊 MicroTweezers



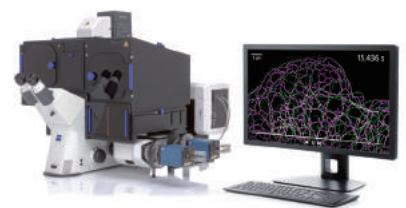
## LSM 9 激光共聚焦显微成像系统

可升级配置 Airyscan 2 和双光子



## Elyra 7 超高分辨率显微成像系统

兼容 Lattice SIM<sup>2</sup>、PALM、dSTORM、PAINT 等不同超高分辨率技术





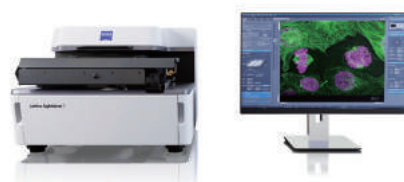
## Lightsheet 7 激光片层扫描显微系统

活体和透明化样品快速多视角三维成像



## Lattice Lightsheet 7 晶格层光显微成像系统

活细胞无损、高清、实时多维成像



## 电子显微镜

实现纳米尺度的二维及三维成像，多束扫描电镜大视野快速成像



## X 射线显微镜

无损高分辨率三维成像



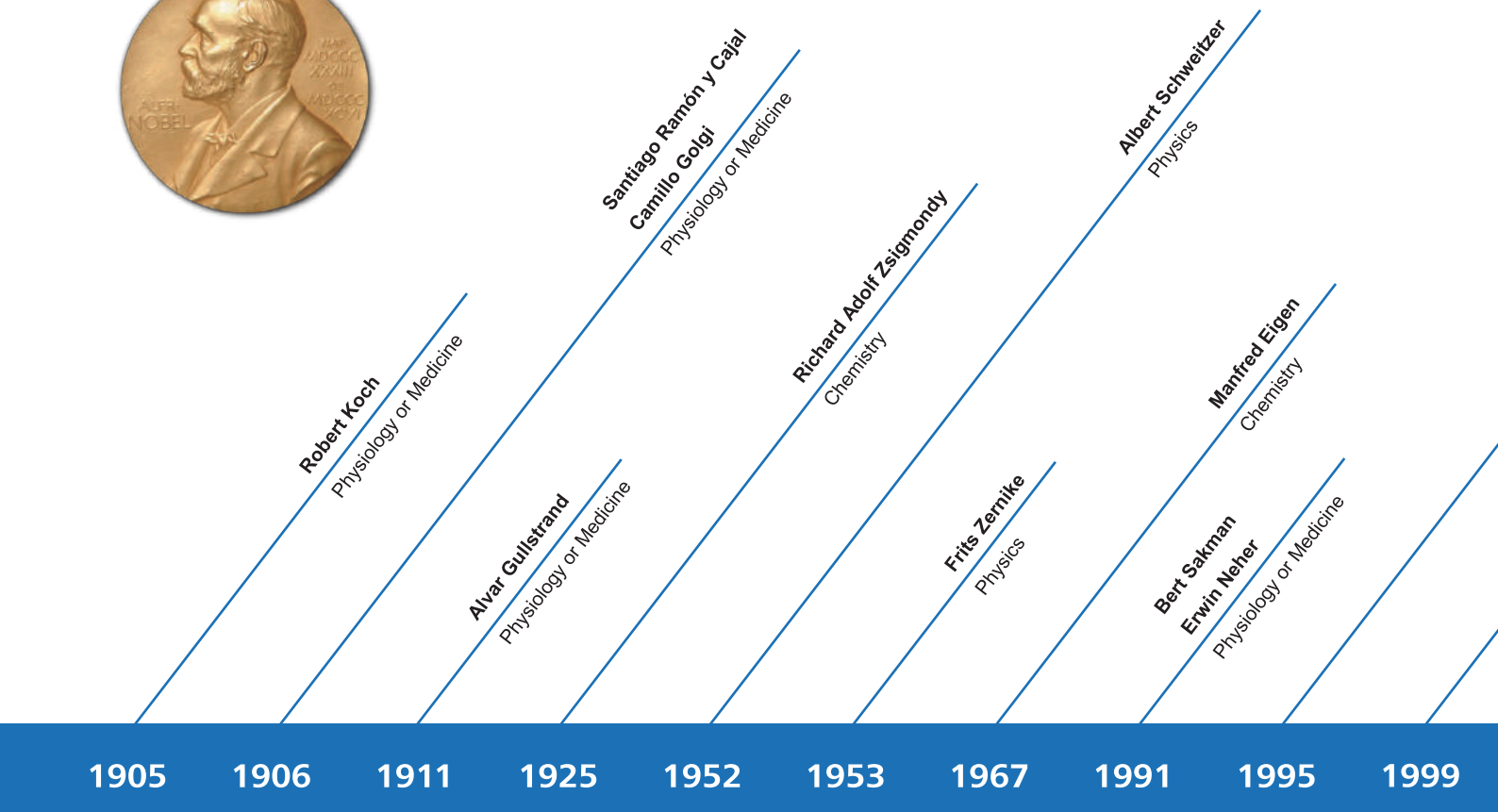
## 关联显微镜

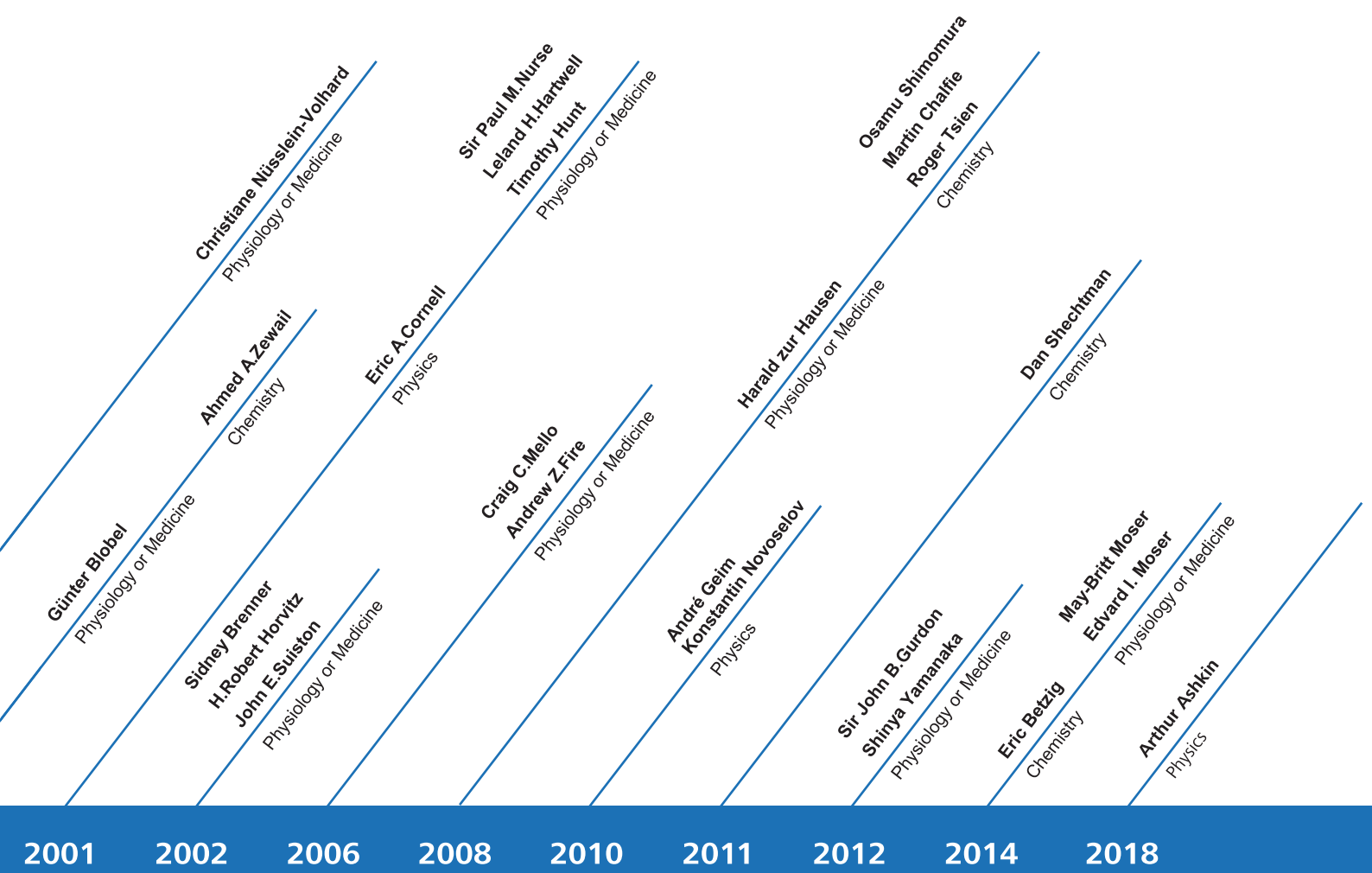
万镜互联，结合光镜与电镜优势，冷冻光电关联解决方案



# Seeing beyond.

自 1901 年起，超过 35 位诺贝尔奖得主使用蔡司显微镜





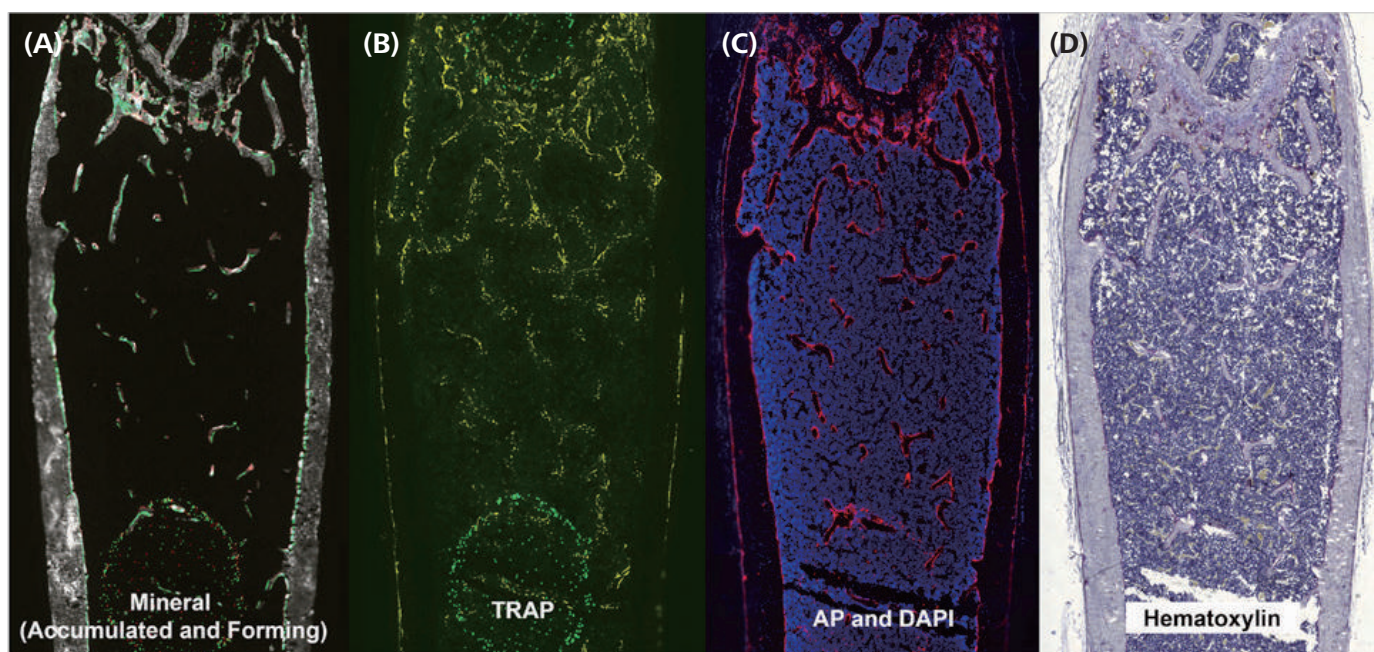
# 肿瘤病理

## 数字病理新时代，全自动玻片扫描

分子诊断、数字病理等检测和研究需求需要更快速、高效获取和存储大量的病理玻片信息。蔡司全自动数字玻片扫描系统 Axioscan 7，可自动化进行大批量玻片扫描，并兼容常规 HE、特殊染色、免疫组化、荧光、偏光等多种成像方式，方便对比分析。在保证优异图像质量的同时，极大提升工作效率。



带托盘设计的 Axioscan 7 单次最大装载量 100 张玻片。

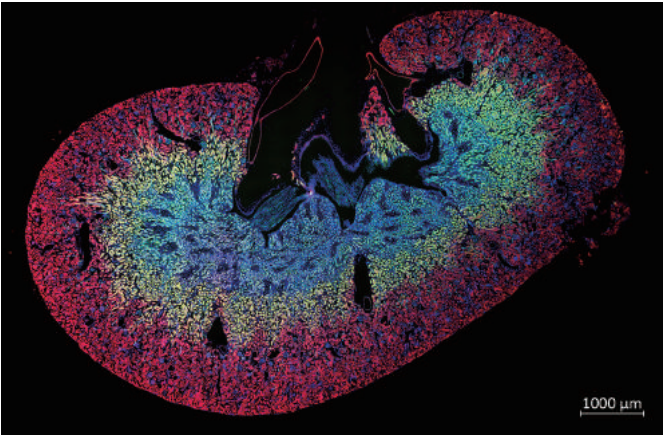


骨骼组织切片的 4 种不同染色，从左到右依次为：(A) 绿色和红色标记的矿物质及白色标记的钙黄绿素蓝 (B) 黄色部分为抗酒石酸性磷酸酶 (TRAP) 标记的破骨细胞 (C) 红色标记的碱性磷酸酶和蓝色 DAPI 标记的细胞核 (D) 苏木精染色。用于分析小鼠股骨连续切片中不同标记结构之间的独特生物学关系。

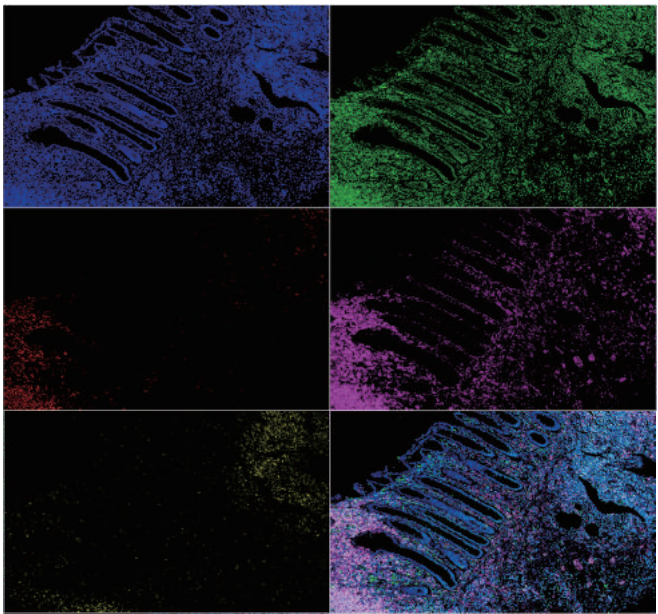


## 寻找靶向标志物，快速多色荧光成像

在靶向药物和肿瘤免疫治疗中，针对分子标志物进行伴随诊断，有助于个体化预测和判断治疗应答。单一肿瘤标志物检测的准确率不高，临床上多采用多肿瘤标志物联合诊断和动态观察的方法。蔡司全自动数字玻片扫描系统可实现多达 9 色荧光标记的全景扫描，针对抗体-DNA 条码（Antibody-DNA barcode）、酪酰胺信号放大（TSA）等肿瘤标志物多色荧光标记方法提供专门的成像解决方案，帮助您解决单一标志物预测的局限。



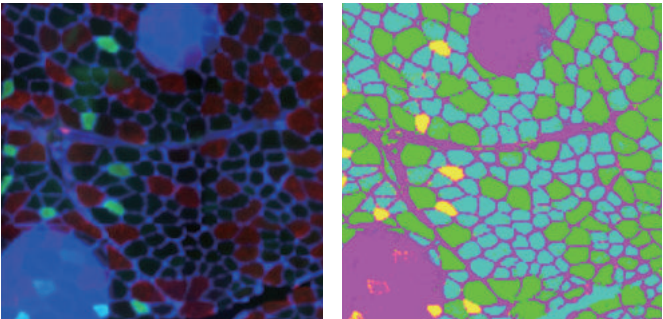
小鼠整个肾脏拼图成像，4 种颜色的荧光标记。



量子点标记的结肠组织，分别是：DAPI、CD56、CD3、CD68 和 CD20，样品由美国匹兹堡大学病理学系的 K. Isse 和美国移植研究所的 T. Starzl 提供。

## 预后分型更便捷，智能化图像分析

基于组织形态和分子分型进行预后判断或建立评估分类器时，传统人工计数可重复性和效率较低。基于深度学习的 ZEN Intellesis 可对复杂的病理结构和分子表达进行智能识别和批量分析，数据获取更便捷、更准确。



使用 ZEN Intellesis 分析肌肉纤维面积，可以智能分割出背景（淡蓝色）；层粘连蛋白（紫色）；肌球蛋白重链 IIa（黄色）；肌球蛋白重链 IIb（绿色）。

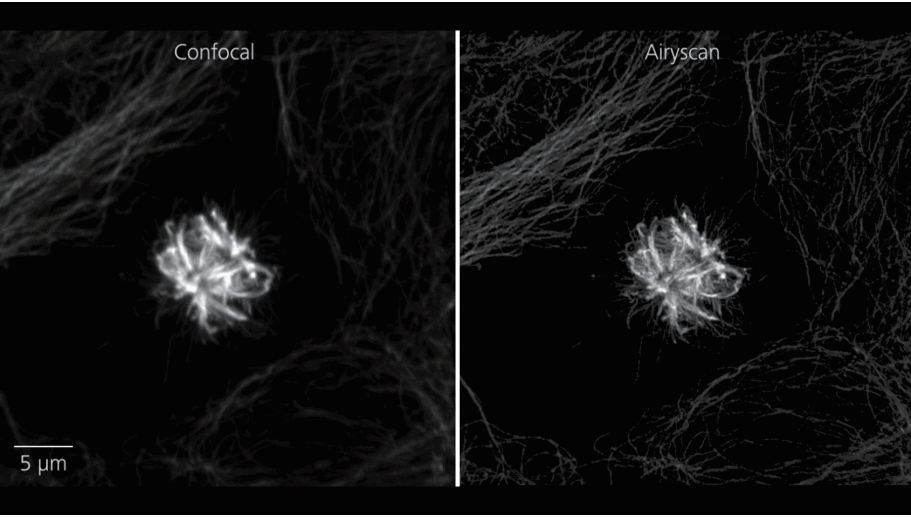
# 肿瘤学机理研究

## 肿瘤细胞潜在机制探索

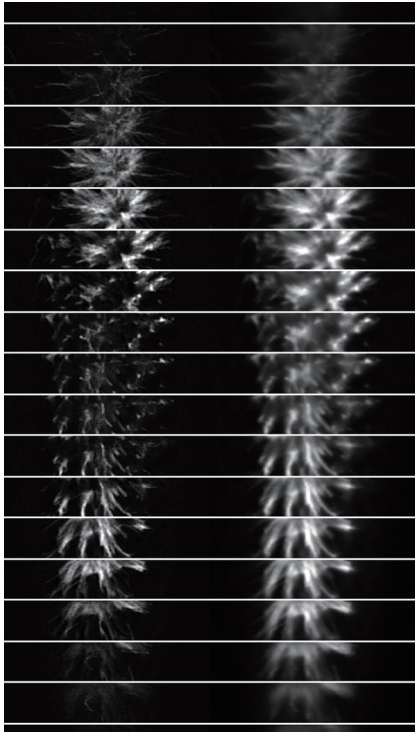
### 肿瘤细胞增殖， 清晰通透的细节成像

细胞在增殖、分化和凋亡等方面的异常导致了肿瘤的发生和发展。研究表明，如果诱导凋亡的基因失活或抑制凋亡的基因过度表达，都可以使细胞凋亡受到抑制，从而使细胞增殖紊乱。科学家经常通过这种方法来研究肿瘤的发生发展和转归。

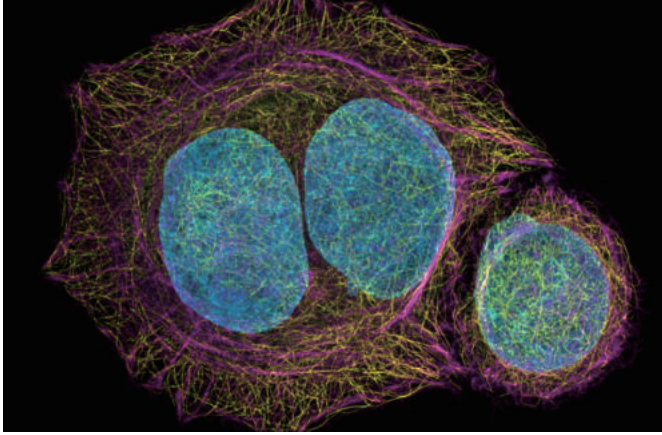
激光共聚焦显微镜作为细胞成像的利器，以其卓越的图像质量和灵活的多维成像能力助力肿瘤研究。**Airyscan 2 超高分辨率成像是基于共聚焦的创新性技术**，可以提供肿瘤细胞在增殖、凋亡、自噬、代谢等调控过程中更加细致准确的结果，如纺锤体结构、细胞骨架、线粒体形态、内质网压力、自噬或炎性小体形成、外泌体吞吐等过程。



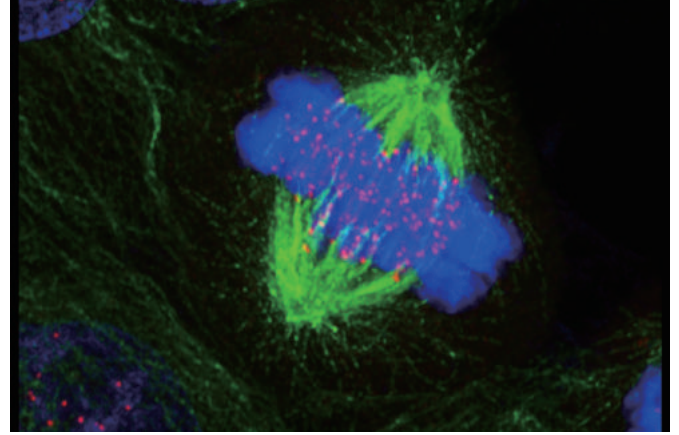
分裂中的肿瘤细胞，Alexa 555 标记的微管蛋白，三维重构后的结果。左侧是共聚焦图像，右侧是 Airyscan 2 图像。样品由英国约克大学 P. O'Toole 和 P. Pryor 提供。扫描二维码观看视频。



从上至下依次为分裂的肿瘤细胞在不同焦平面的图像，左侧是 Airyscan 2 Z-stacks 高细节分辨图像，右侧是共聚焦 Z-stacks 图像。



HeLa 细胞，蓝色：Hoechst 44432 标记的 DNA，黄色：Alexa 488 抗体标记的微管，紫色：Abberior STAR Red 鬼笔环肽标记的肌动蛋白。样品由德国马克斯·普朗克研究所的 A. Politi, J. Jakobi 和 P. Lenart 提供。

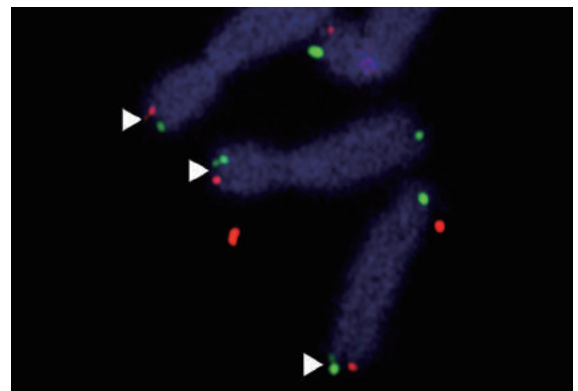
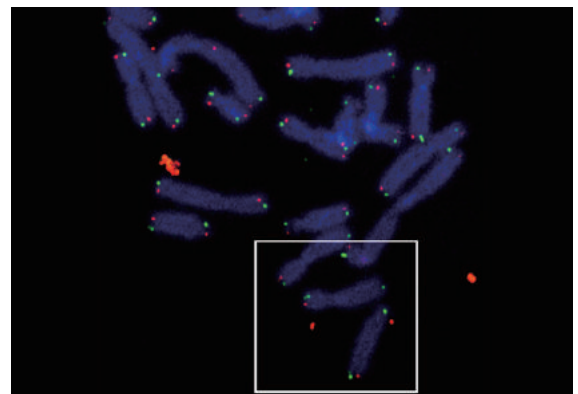


HeLa 细胞，蓝色：Hoechst 33342 标记的 DNA，绿色：Alexa 488 抗体标记的微管，红色：Alexa 568 标记的着丝粒。

Airyscan 2 专注于不改变样品制备的情况下对微小结构及超微样品进行细节成像，在保证图像质量的前提下，提高分辨率，实现 **XY 方向 120 nm**，**Z 方向 350 nm** 的空间分辨能力。

端粒作为真核生物染色体线性 DNA 分子末端的结构，在肿瘤形成时，会出现缺失、融合或序列缩短等异常现象。使用荧光原位杂交技术（FISH）深入研究端粒和端粒酶的变化，需要对 FISH 标记的点状信号做出精准的成像，**Airyscan 2 在信噪比方面较共聚焦成像提升 4-8 倍**，对于弱荧光信号和低丰度内源表达信号的检测有很大的帮助和效果提升。

另外，Airyscan 2 非常适合捕捉肿瘤细胞分化、侵袭过程中的动态变化，如有丝分裂，线粒体融合，钙信号传递等，**在 Airyscan 2 的 Multiplex 模式下，利用 47 fps 的高速成像优势**，同时兼顾细节的高分辨率，实现动态过程的真实、完整全记录。



IMR90 细胞染色体 FISH 染色，蓝色：DAPI 标记的染色体，绿色：Alexa 488 标记的端粒 G 链，红色：Alexa 546 标记的端粒 C 链。样品由美国索尔克生物研究所的 J.Karlseder 和 J.Fitzpatrick 提供。



# 肿瘤学机理研究

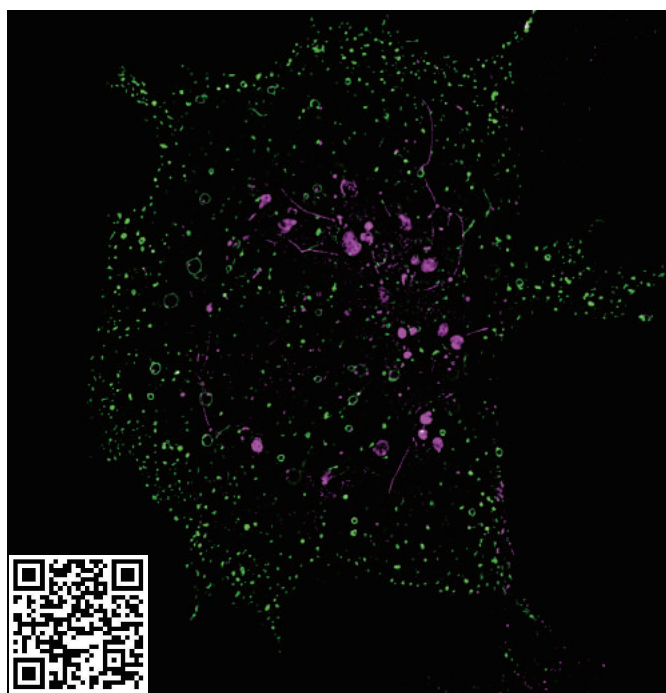
## 肿瘤细胞潜在机制探索

### 肿瘤细胞的分子机制及快速变化，呼唤全新的显微成像方案

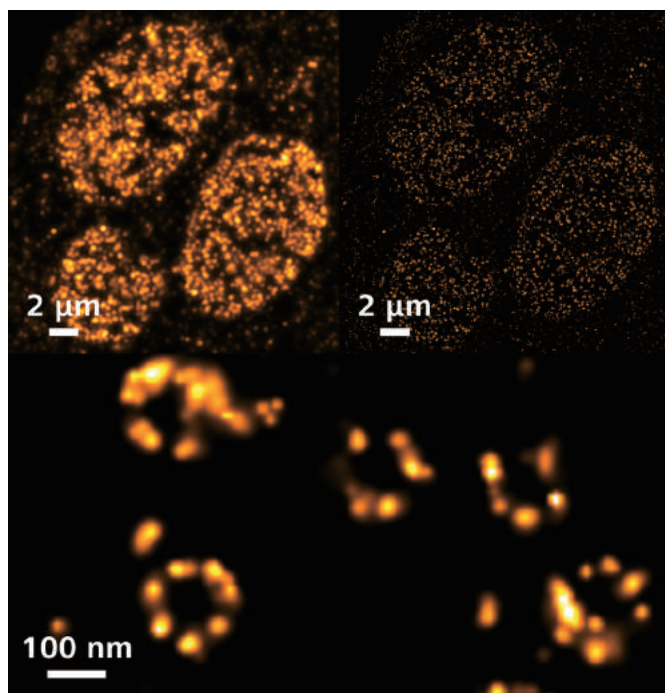
肿瘤细胞的亚细胞结构较正常组织细胞有明显变化，激光共聚焦显微镜和 Airyscan 2 检测器可以实现对肿瘤细胞线粒体、内质网、微丝、微管、染色体等亚细胞结构的光学切片成像及三维重构，借助 Elyra 7 超高分辨率显微镜可以研究如高尔基体、核孔复合物等的内部结构，相关蛋白的构成及分子间的相互作用，进一步揭示肿瘤发生及发展的分子机制。

高尔基体负责将蛋白包裹在囊泡内，再转移到细胞内外的其他部位。在肿瘤细胞中，某些蛋白通过改变高尔基体的结构，促进分泌囊泡的出芽和转运，同时促进运输囊泡的形成和转移。利用快速（255 fps）、低毒性的 Lattice SIM<sup>2</sup> 成像技术，以 60 nm 的分辨率实现细节超微解析，研究肿瘤细胞内高尔基体的转运过程。

单分子荧光定位 (SMLM) 超高分辨率技术可实现 20 nm 分辨率，清晰显示成环状排列的核孔复合蛋白(如下方右图所示)。利用 SMLM 技术助力 T 细胞急性淋巴细胞白血病研究，亚基核孔蛋白 214 (NUP214) 和酪氨酸激酶 ABL1 的复合物与原有核孔蛋白竞争结合，从而抑制细胞增殖。



U2OS 细胞表达 Rab5-mEmerald (绿色) 和 tdTomato 标签的高尔基体相关运输标记 (洋红色)。同时进行双色采集。采用 Elyra 7 with Lattice SIM<sup>2</sup> 成像。



Alexa 647 标记的核孔复合蛋白 Gp210，左上：宽场显微镜图像，右上：SMLM 超高分辨率图像，下：放大后的核孔复合蛋白 Gp210，可见排列成环状。

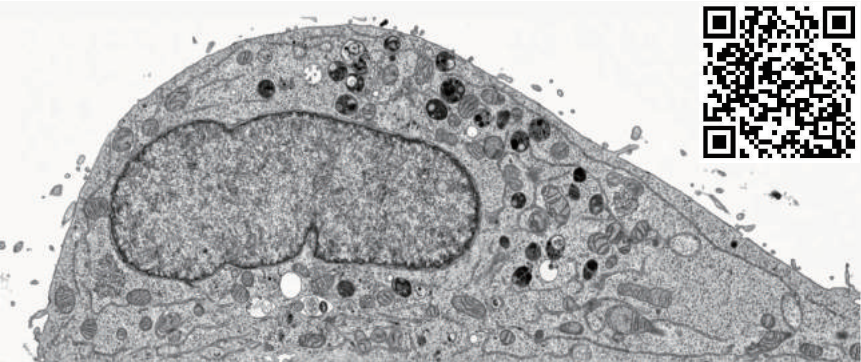


## 电镜的纳米级分辨率，揭示肿瘤细胞更深层的奥秘

借助场发射扫描电镜 (FE-SEM) 纳米级别的分辨率，可以轻松的对肿瘤进行鉴别和诊断。肿瘤细胞中的亚细胞结构，尤其是胞浆中直径在 10 nm 以内的细丝、密体密斑、吞饮小泡等典型的超微结构，与肿瘤的分化和发生部位有很大关系。传统的光学成像方法对这些超微结构束手无策，而扫描电镜成像技术则可以将其轻松捕捉。

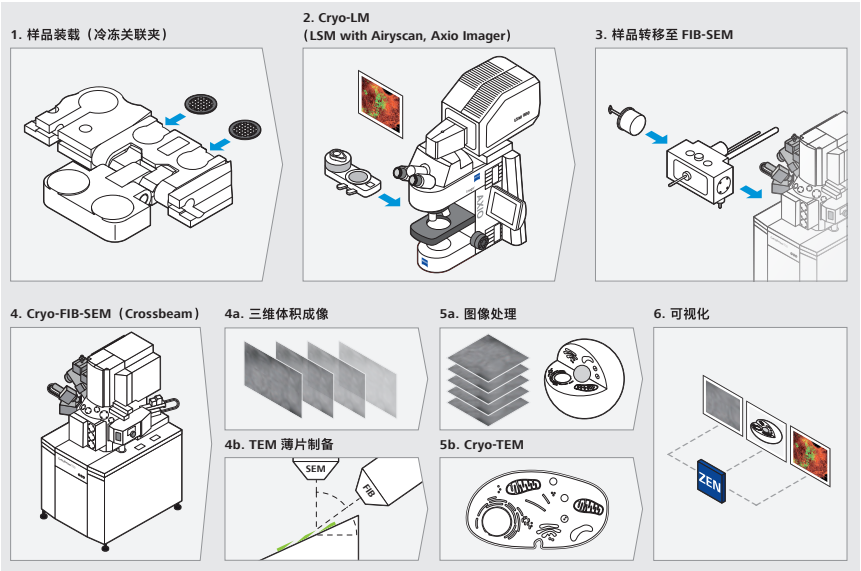
HeLa 细胞广泛的用于肿瘤研究。扫描电镜不仅可以观测其所有的亚细胞结构，**凭借 3View® from Gatan 和 FIB-SEM 等三维电镜成像技术**，细胞当中所有超微结构的三维信息被以纳米级别的空间分辨率全部采集，并且以三维可视化的方式体现出来，完整捕捉肿瘤细胞内部超微结构的变化和细胞分裂过程中的结构异常。其中 **FIB-SEM 三维电镜技术 2.5 nm x 2.5 nm x 5 nm 的空间分辨率**，超精细揭示肿瘤发生和迁移过程中的细胞状态。

电子显微镜的纳米级分辨率结合光学显微镜的荧光特异性标记的**关联显微技术**，越来越多的应用于肿瘤研究领域。癌细胞对线粒体分裂现出很强的表型，这可能解释了癌细胞对药物的抗性。化学固定方法通常会产生伪影，例如线粒体的积累，这可能被误解为裂变事件。冷冻固定可以避免产生此类伪影，并使样本保持在接近自然状态。**冷冻关联技术**凭借光镜的荧光定位对样品进行初步筛选，并且给冷冻电镜提供精确的导航。



左上图为 HeLa 细胞，经过重金属染色，使用蔡司 FIB-SEM 三维电镜采集。扫描二维码观看视频。

左下图为冷冻关联技术工作流程示意图。



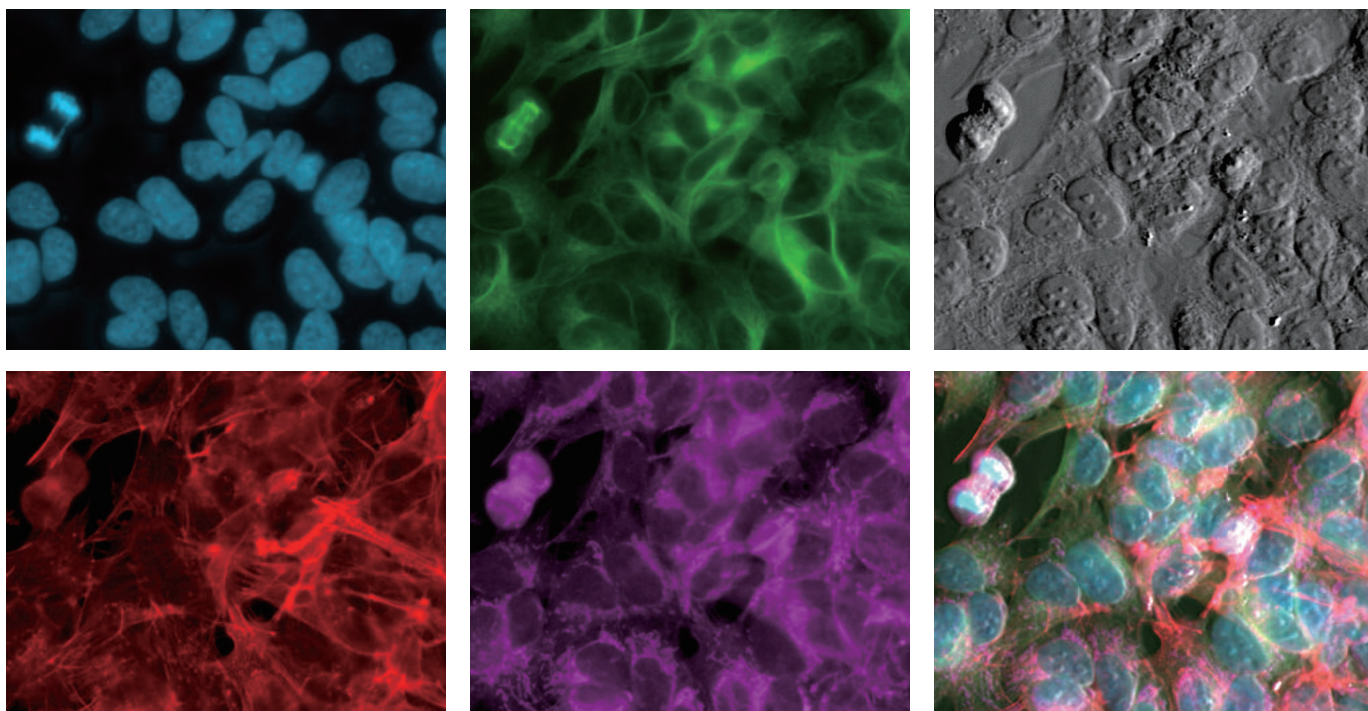
# 肿瘤学机理研究

## 肿瘤侵袭转移

### 肿瘤侵袭动态， 稳定温和活细胞成像

恶性肿瘤细胞可通过上皮 - 间质转化获得运动能力，借助蛋白酶和其他基质细胞的作用，侵袭周围组织基质，并可能进一步实现远端转移。借助体外肿瘤细胞二维或三维侵袭模型，能更好地理解侵袭机制所涉及的肿瘤细胞自身特性变化，以及其与周围组织环境的相互作用过程。这通常需要进行长时程三维多通道的活细胞成像，观察细胞形态和伪足运动。

CellDiscoverer 7 全自动活细胞工作站具有**稳定、温和的箱式培养系统**，配合快速多色 LED 光源和高灵敏度检测系统，**保证低光毒性，实现长达数天的拍摄**。**硬件锁焦装置 Definite Focus** 保证了不同位置细胞的聚焦稳定。对于实验常用的厚塑料孔板，**独特的梯度相衬成像（PGC）** 仍能实现均匀的细胞浮雕效果，特别适合于伪足形态细节的观察。



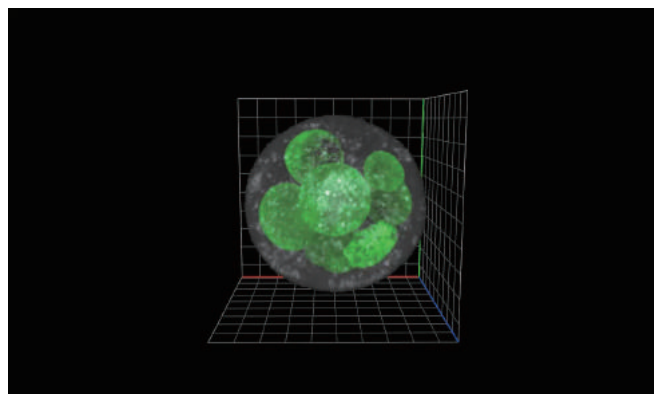
利用 CellDiscoverer 7 独有的 20x/0.95 Autocorr 物镜拍摄 384 孔板中培养的 SH-SY5Y 细胞。图像依次是，蓝色：Hoechst33258 标记的细胞核；绿色：FITC 标记的 $\alpha$ -微管蛋白；灰色：透射光 PGC 成像；红色：鬼笔环肽标记的肌动蛋白；紫色：MitoTracker 标记的线粒体；多通道合成图像。样品由德国波恩神经退行性疾病中心核心研究室 P.Denner 提供。

## 细探侵袭转移新机制， 高分辨率细节捕捉

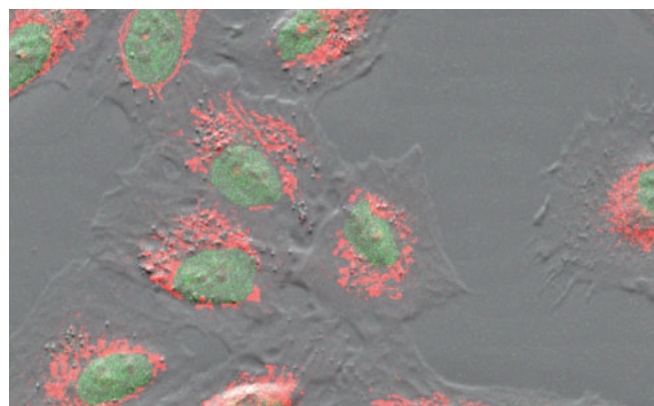
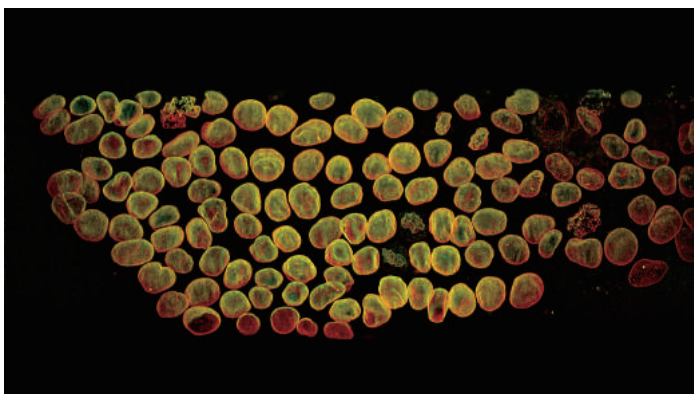
肿瘤的侵袭转移是复杂、多步骤、多阶段的过程。从转录因子激活、细胞极性改变、发生上皮 - 间质转化（EMT），到与基质相互作用的改变，一系列精密的信号通路和微环境的协同调控参与其中。转化的上皮细胞可通过细胞骨架发生变形，并通过分泌外泌体调节肿瘤微环境，由成纤维细胞等通过精密的胞间连接引导其侵袭周围基质。

借助共聚焦和超高分辨率技术可以更清晰地分辨细胞骨架、外泌体和胞间连接等细胞细微结构。**搭载 LSM 900 with Airyscan 2 的 Celldiscoverer 7** 是结合共聚焦超高分辨率技术的自动化活细胞研究平台，**可实现高分辨率、快速活细胞成像，让您捕捉到肿瘤侵袭的调控细节。**

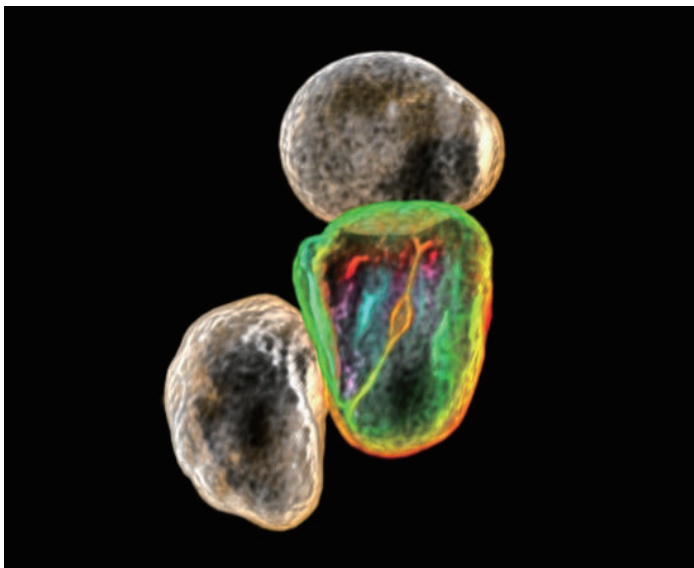
蔡司晶格层光显微镜 Lattice Lightsheet 7 凭借极低的光毒性，实现**无损、高清、实时多维度成像**，能够快速温和的对活细胞进行容积成像，高分辨率的捕捉细胞活动细节，助力肿瘤侵袭转移机制的研究。



人类乳腺癌细胞系形成的类器官，绿色：GFP-H2B 标记的细胞核；灰色：mCherry 标记的细胞质。利用搭载 LSM 900 with Airyscan 2 的 Celldiscoverer 7，在 25x/1.2 水镜，Airyscan 2 的 Multiplex 模式下拍摄 61 层高分辨率 Z-stacks 图像。样品由德国海德堡欧洲分子生物学实验室 S.Gawrzak 和 M.Jechlinger 提供。



人肺上皮细胞动态过程追踪，红色：MitoTracker 标记的线粒体，绿色：SIR-DNA 标记的细胞核。样品由德国柏林 Charit e 医院的 A.C.Hocke 提供。扫描二维码观看视频。



人诱导多能干细胞利用 Lattice Lightsheet 7 拍摄的长时间多维图像，荧光信号来自 mEGFP 标记的 Lamin B1 蛋白，上图是多个多能干细胞的分裂，下图是其中一个的分裂过程，样品由 Allen Institute for Cell Science 提供。扫描二维码观看视频。





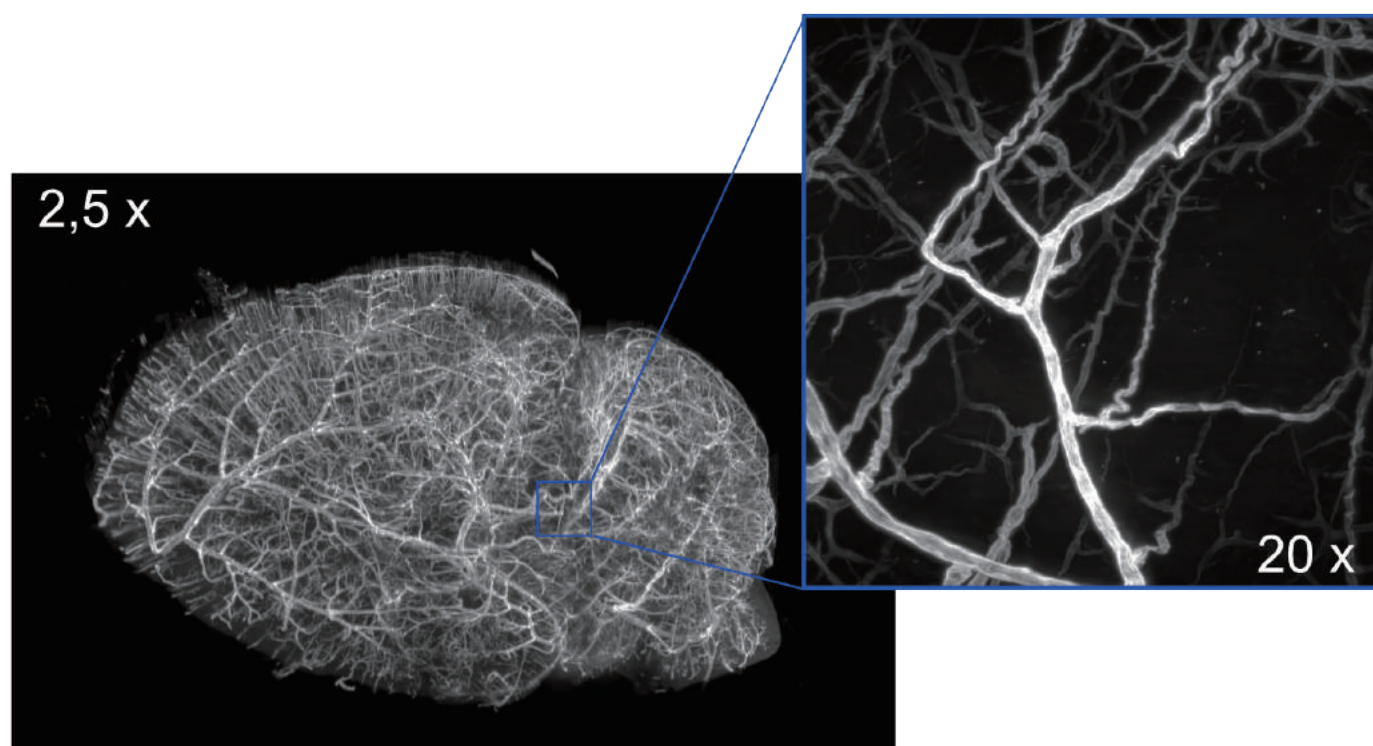
# 肿瘤学机理研究

## 血管生成

### 解析血管网络，快速获取全局结构

血管生成是肿瘤恶变的里程碑式事件。通过诱导血管生成，肿瘤得以持续生长甚至远端转移。抗血管生成治疗已成为肝癌、肾癌、神经内分泌肿瘤的有效手段之一。

肿瘤组织往往具有密集、结构功能异常的血管。对肿瘤在全组织尺度的三维成像可以更全面、立体地显示血管网络和连接。对于大体积组织样品，根据组织类型和荧光标记方式选择合适的透明化方法，可以大大提升组织的透光性，实现深层组织的 3D 成像。**创新的激光片层扫描显微系统 Lightsheet 7**，即使对于厘米级别大小的组织器官，也可以快速获得完整、精细的立体图像，从而快速定位和分析血管病变结构。**Lightsheet 7** 的物镜系统可匹配介质折射率，对基于水溶液和有机溶剂的透明化技术均可获得均匀、清晰的图像。

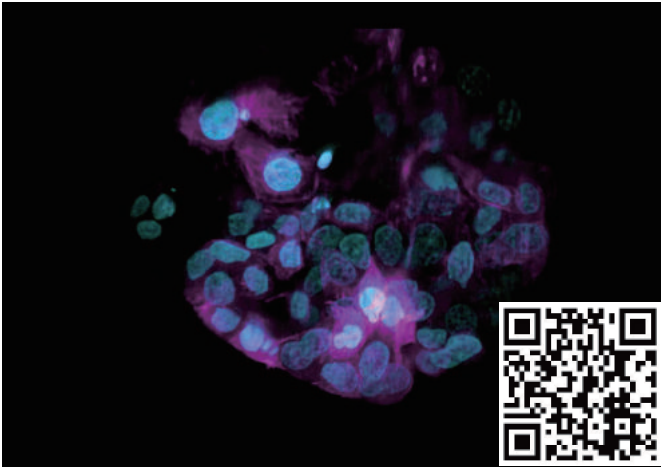


C57BL6J 小鼠大脑；体积：13 x 13 x 6 mm；组织透明方法：iDISCO，折射系数：1.565；CellTracker CM-Dil 标记血管；2.5X 物镜和 20x 物镜获取多维图像。样品由美国剑桥哈佛大学的 E.Diel，D.Ric hardson 提供。



## 构建体外模型，温和观察血管生成

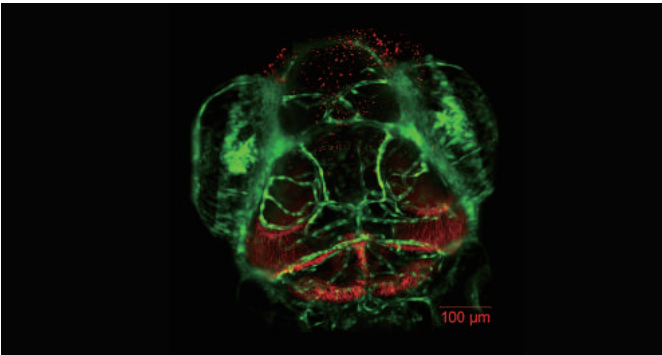
血管生成的调控、抗血管生成药物的作用涉及复杂的微环境机制。运用类器官能更好地模拟组织微环境和血管生成的动态过程，并指导个性化的用药评估。**Lattice Lightsheet 7** 具有稳定、温和的培养系统,几乎无光毒性,可长时间观察类器官发育分化和血管生成的过程。独有的**超快速容积成像方式**,可以对类器官及三维细胞球进行整体成像。



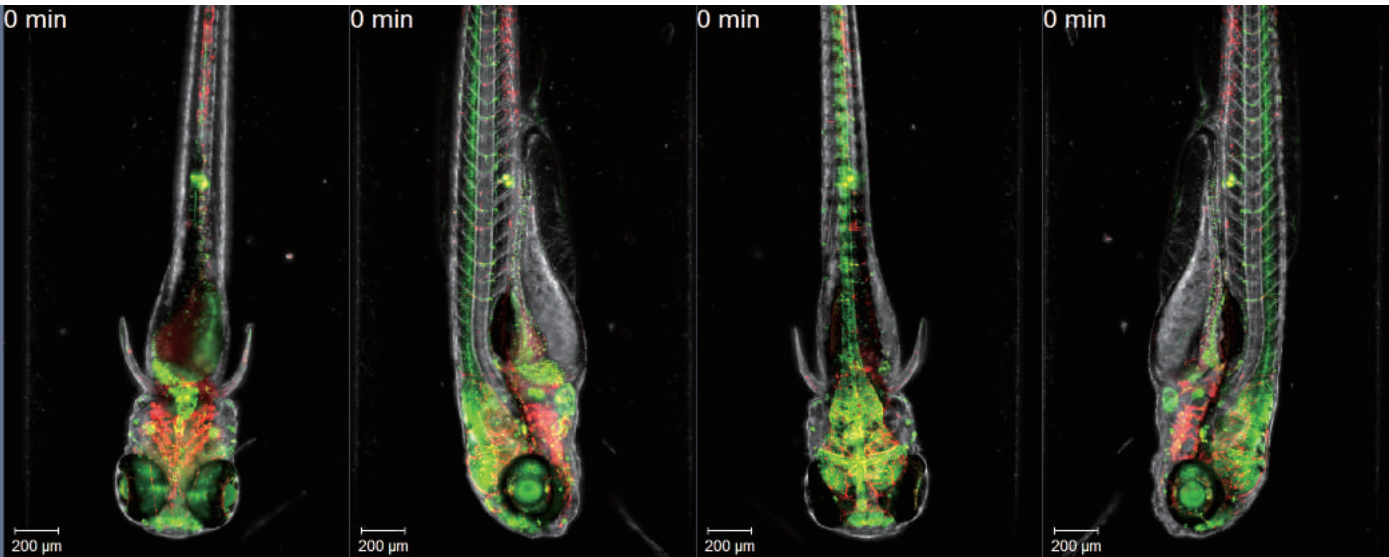
三维细胞球，粉色：H2B-mCherry; 青色： $\alpha$ -Tubulin-mEGF，不是每个细胞都有荧光标签。扫描二维码观看视频。

## 探索体内机制，多视角活体成像

斑马鱼广泛应用于人类肿瘤模型构建及血管生成机制研究。使用 **Lightsheet 7** 独特的照明方式和灵活的样品夹具,可获取不同视角的图像,通过多视角融合,获得**三维一致高分辨率**的精细血管结构,并长时间追踪记录斑马鱼血管生成过程。



斑马鱼的头部，绿色：Fli-GFP 标记的血管及神经元；红色：组织自发荧光。



4 个不同角度拍摄的斑马鱼活体动态变化，Fli-GFP 标记的血管及神经元；红色：组织自发荧光；灰色：斑马鱼整体宏观成像。

# 肿瘤学机理研究

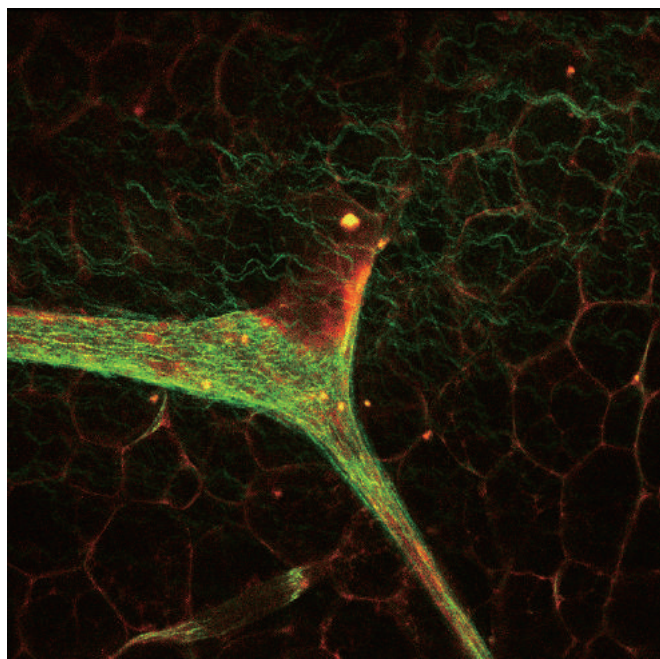
## 血管生成

### 探索血道转移， 双光子深层成像

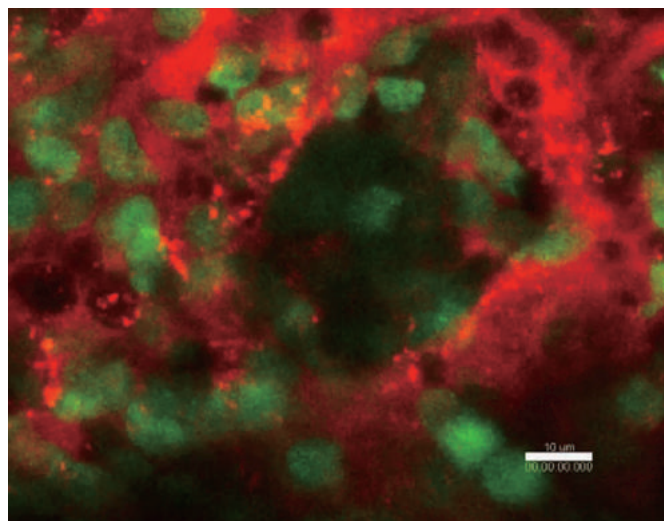
远端转移是导致大多数与癌症相关的死亡原因，并且缺少特异性有效药物。肿瘤不仅诱导血管生成维持自身供养，还能利用血管实现远端转移。

小鼠体内研究表明，在肿瘤发展早期，一些肿瘤细胞就可经由邻近血管预转移至靶器官。对活体小鼠的靶器官和血管转移过程进行荧光成像需要使用穿透能力更强的红外脉冲激光激发，以获得组织内部深层的表达信息。

双光子成像系统 LSM 980 NLO 结合了单光子和双光子系统的成像优势，实现高效、深层次、低光毒性成像；**双谱线的红外激光器可以更深层的穿透活体组织，同时丰富荧光标记，还可以利用长波长的热效应来刺激样品**；并可搭载 Airyscan 2 超高分辨率检测单元，兼顾高分辨率及深度成像对活体小鼠的血管和细胞迁移进行动态追踪。



小鼠肠系膜组织。绿色：Aleax 488 标记的淋巴管中血小板内皮细胞黏附分子 (Pecam) 和胶原的二次谐波 (SHG) 图像；红色：表达 mOrange 的血管内皮细胞。样品由德国明斯特马克斯 - 普朗克分子生物医学研究所 F.Kiefer 提供。



被血管包围的小鼠骨髓组织。红色：血流中注入的 Texas Red；绿色：表达 GFP 的巨噬细胞。样品由日本大阪大学免疫前沿研究中心石井教授提供。扫描二维码观看视频。

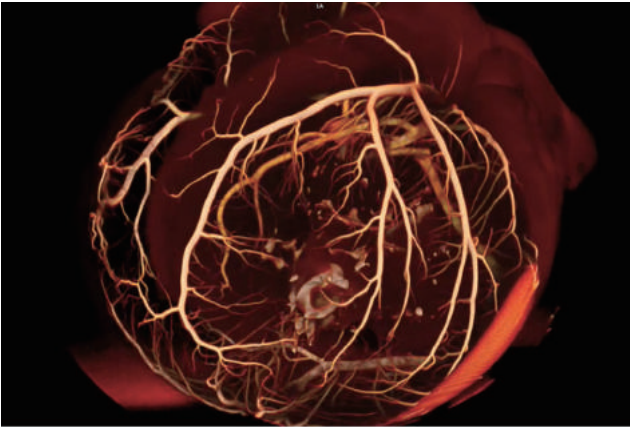




## 组织、器官“透视眼”，X 射线三维无损成像

为了观察生物体内组织、器官内部的微观结构，发现和评价生物体发育或病灶的产生与发展。对这些微体器官和组织进行 X 射线断层扫描，实现无损三维结构成像。

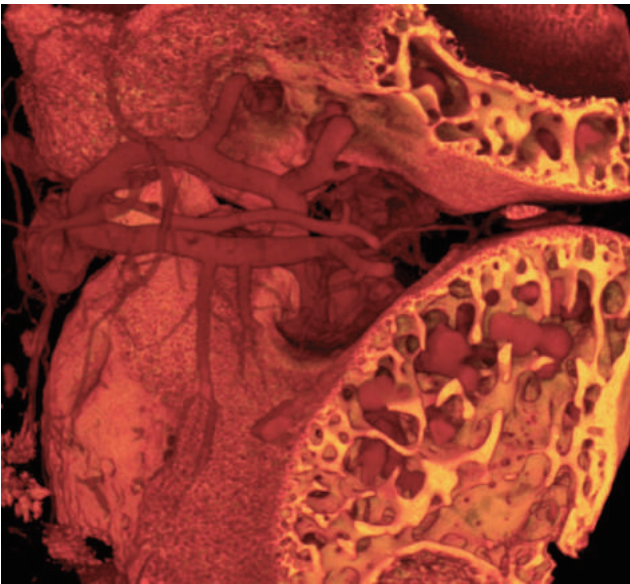
生物组织密度低，对 X 射线成像的衬度要求更高；同时模式动物器官尺度更小，需要更高的分辨率。蔡司高分辨率三维 X 射线显微镜采用光学 + 几何两级放大成像架构，利用闪烁体和光学耦合的专利探测器技术进行图像采集，可实现对生物体组织或器官从结构到细胞、亚细胞水平的高衬度、高分辨率成像。



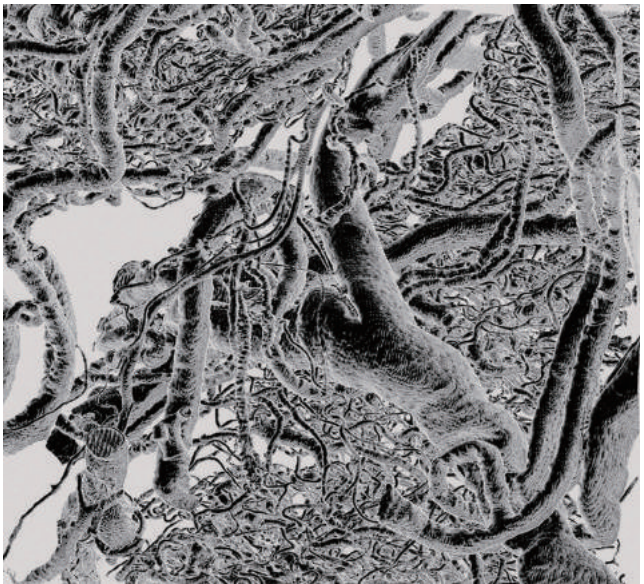
大鼠心脏内部结构：通过高衬度成像可对心脏内部结构、血管分布以及心脏支架的植入情况进行三维可视化。  
扫描二维码观看视频。



X 射线显微镜技术突破了医疗 CT、小动物 CT 分辨率相对较低，只能对较大生物体结构或病灶进行检测的局限。将无损三维成像成功的应用在微体器官、胚胎、组织等研究中。无需制备样品就轻松观察到生物体内微观结构的变化以及生命体发育、病变产生和发展的过程。



利用 X 射线显微镜对大样品可实现高分辨率的成像能力，对整个小鼠膝关节和附近血管进行成像。



使用 50  $\mu\text{m}$  体素分辨率对器官样品进行整体成像，使用 0.5  $\mu\text{m}$  体素分辨率成像可观察到直径 20  $\mu\text{m}$  血管的表面结构。



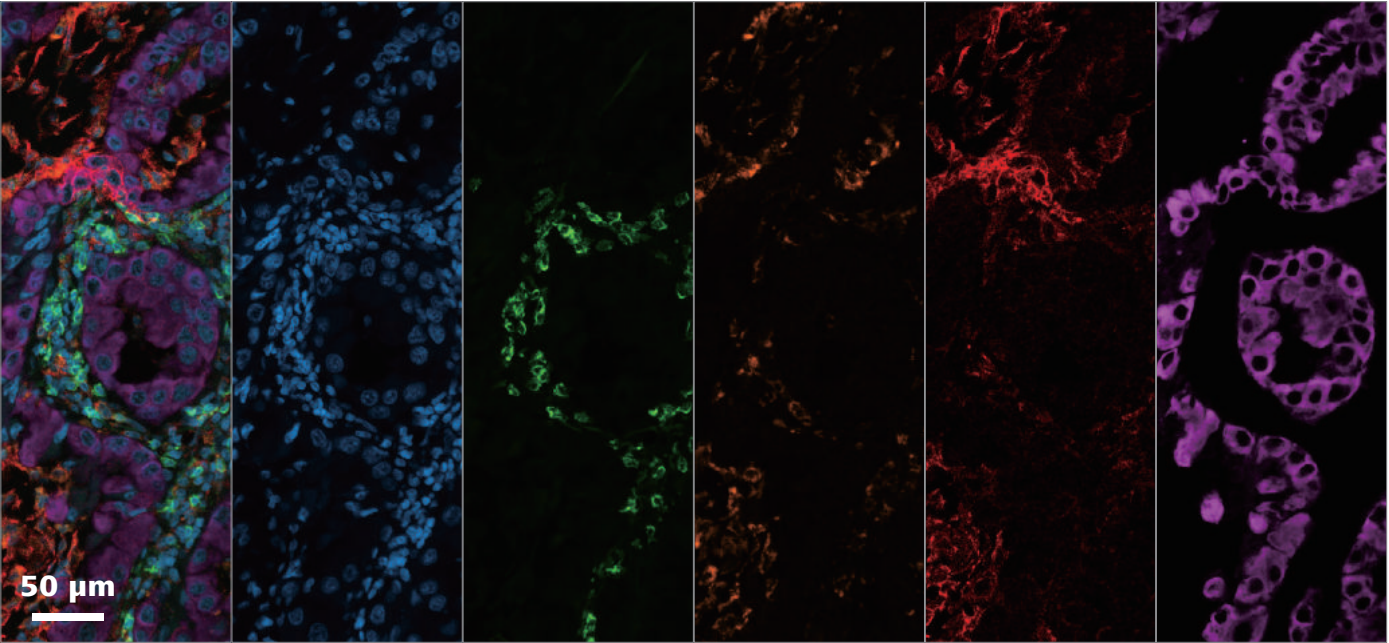
# 肿瘤学机理研究

## 肿瘤微环境与肿瘤免疫

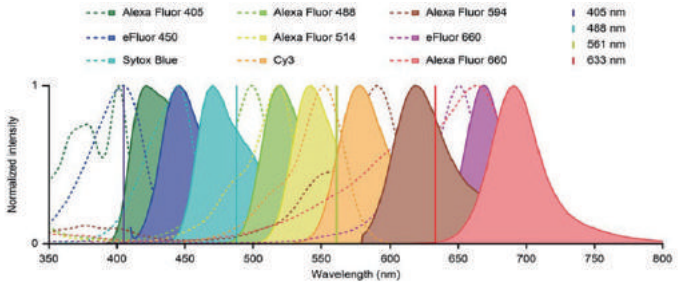
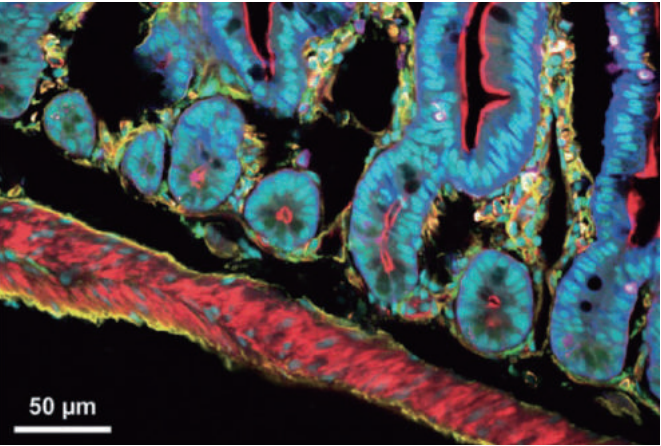
### 解析组织免疫微环境， 快速获取多色全景图像

组织微环境对肿瘤的进展研究具有重要作用，“逆转 / 恢复”组织微环境的抗肿瘤功能是肿瘤治疗的新策略。针对免疫组化或荧光多标的组织切片和芯片， **Axioscan 7 全自动数字玻片扫描系统可实现明场和多达 9 色荧光标记的全景扫描**， 对抗体-DNA 条码（Antibody-DNA barcode）、酪酰胺信号放大（TSA）等肿瘤多色荧光标记方法， 提供多色荧光成像解决方案， 帮助您更快了解肿瘤微环境不同类型的细胞 / 分子及其相互关系； 并借助智能化数据分析， 挖掘量化预测 / 评估指标。

针对多色标记中存在的染料光谱重叠问题， **LSM 980 激光共聚焦显微镜的 32 通道同步采样技术**可提供高精度光谱采集和实时光谱拆分，“还原”准确的表达信息，获取高分辨率图像。



用 UltiMapper I/O PD-L1 试剂盒染色的非小细胞肺癌（NSCLC）组织。细胞核复染（蓝色），CD8（绿色），CD68（橙色），PD-L1（红色），广谱细胞角蛋白（品红色）。样品由美国马萨诸塞州剑桥 Ultivue 公司提供。



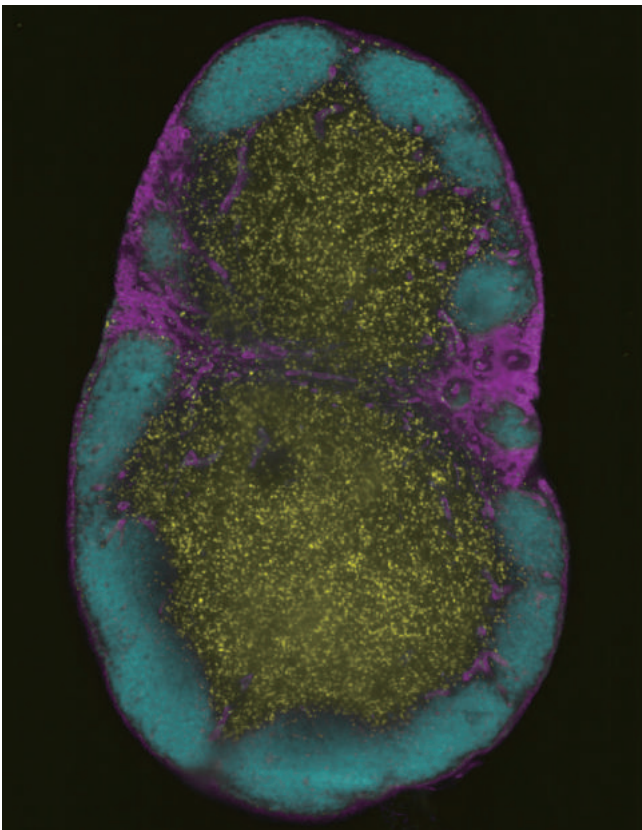
左图为肠道组织中 9 种免疫细胞亚群和组织自身荧光的光谱图像，9 种荧光标记分别是巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞、浆细胞、上皮细胞、泛珠细胞、丝状肌动蛋白、网状网络和细胞核。

上图为 9 种荧光标记物的光谱信息。

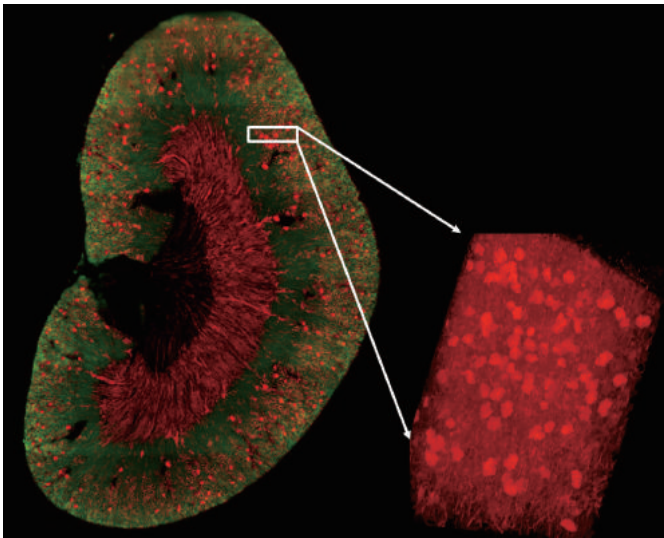
## 助力新兴研究模型，微环境三维多视角呈现

转座子转基因、CRISPR / Cas 9 基因编辑、诱导型 shRNA 转基因、多等位基因胚胎干细胞或离体工程化的类器官系统等新技术促进了新一代小鼠模型的建立，更准确地模拟人类肿瘤进展和组织微环境。使用新模型可进行免疫细胞的动态观察，**或对小鼠肿瘤组织、免疫器官透明化后实现肿瘤微环境的三维解析**，深入了解肿瘤与基质细胞的相互联系。

创新的激光片层扫描显微系统 Lightsheet 7，**具备完整的透明化和细胞团样品成像解决方案**，对小鼠离体器官组织（从淋巴结到脑组织）及较大尺寸的类器官模型，**均可实现快速、高效、高分辨率的多角度三维成像和展示**，深入了解微环境内部的细胞相互联系，高效评估模型特性和药物效用。



小鼠淋巴结，体积：2.5x2.5x1.6mm，组织透明化方法：Ce3D，折射系数：1.49，黄色：GFP 标记的天然 CD8+T 细胞；青色：B220 标记的滤泡性 B 细胞；粉色：CD31 标记的血管网。完整淋巴结的三维成像可以分析和量化病毒感染的免疫反应。样品由澳大利亚帕克维尔沃尔特和伊丽莎·霍尔医学研究所 J.Groom 和 B.Duckwort 提供。  
扫描二维码观看视频。



小鼠肾脏，组织透明化方法：iDISCO，折射系数：1.53，红色：用 DyLight 594 结合番茄凝集素灌流小鼠，显示血管和肾小球；绿色：组织自发荧光。分别用 5x 物镜和 20x 物镜进行整体成像及高分辨率成像。样品由丹麦 Gubra 公司的 U.Roostalu 提供。  
扫描二维码观看视频。





# 肿瘤学机理研究

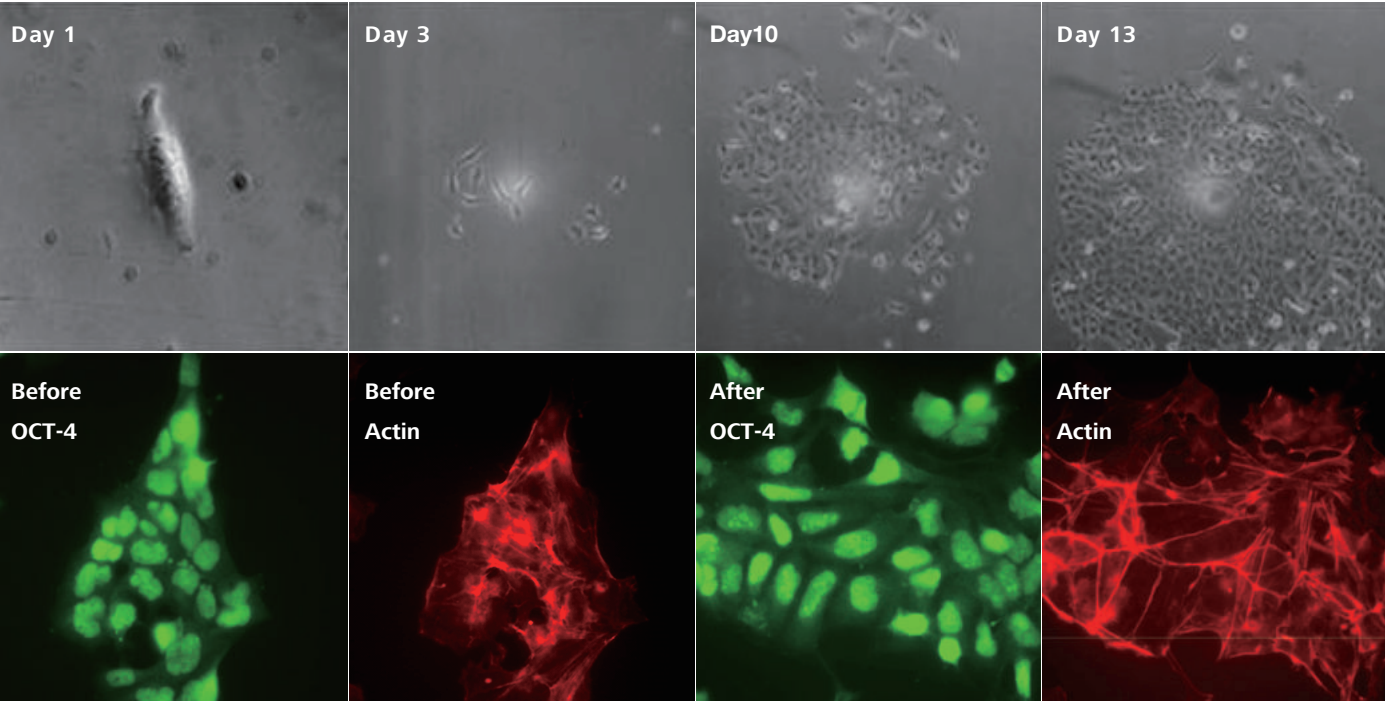
## 肿瘤与干细胞

### 纯化分离， 迈出肿瘤干细胞研究的第一步

肿瘤干细胞（TSC）对肿瘤的存活、增殖、转移及复发有着重要作用，为我们重新认识肿瘤的起源和本质，以及临床治疗提供了新的方向和视觉角度。

研究肿瘤干细胞，首先需要与成熟肿瘤细胞和正常干细胞区分，必须把肿瘤干细胞分离纯化成单独的各体，激光切割显微系统，通过激光对单细胞进行精准无菌温和的分离收集，同时完美保持细胞活性及各项干性，为肿瘤干细胞的特性研究及利用肿瘤干细胞治疗打下良好的基础。**扩展光镊技术，利用红外光操控细胞，分选细胞及细胞器，还可以测定细胞表面电荷与应力。**

- 专利的逆重力激光弹射，稳定高效
- 封闭式活细胞无菌切割收集，无损温和，细胞可以贴壁再培养



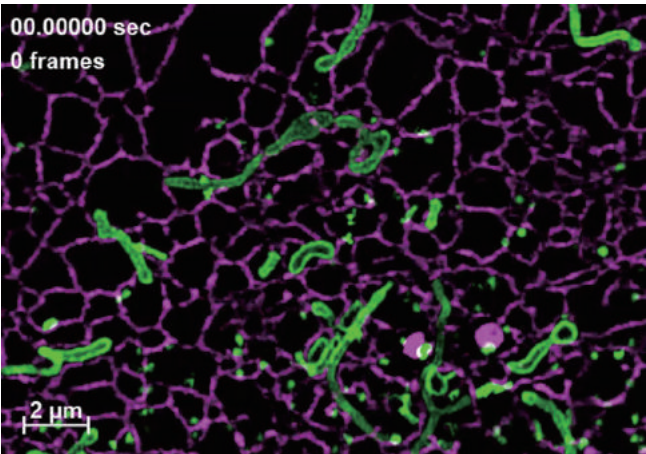
利用显微切割系统将单个干细胞从原代细胞中无菌分离，重贴壁进行克隆再生长。上图：从左到右依次是第 1 天，单个干细胞；第 3 天，干细胞增殖；第 10 天，开始形成细胞集落；第 13 天，形成完整的细胞集落；下图：从左到右，依次是切割分离前干细胞标志物 OCT-4 的阳性表达；切割分离前干细胞中 Actin 的信号；切割分离后干细胞标志物 OCT-4 的阳性表达；切割分离后干细胞中 Actin 的信号。样品由德国慕尼黑 LMU 的 A.Buchstaller 博士提供。



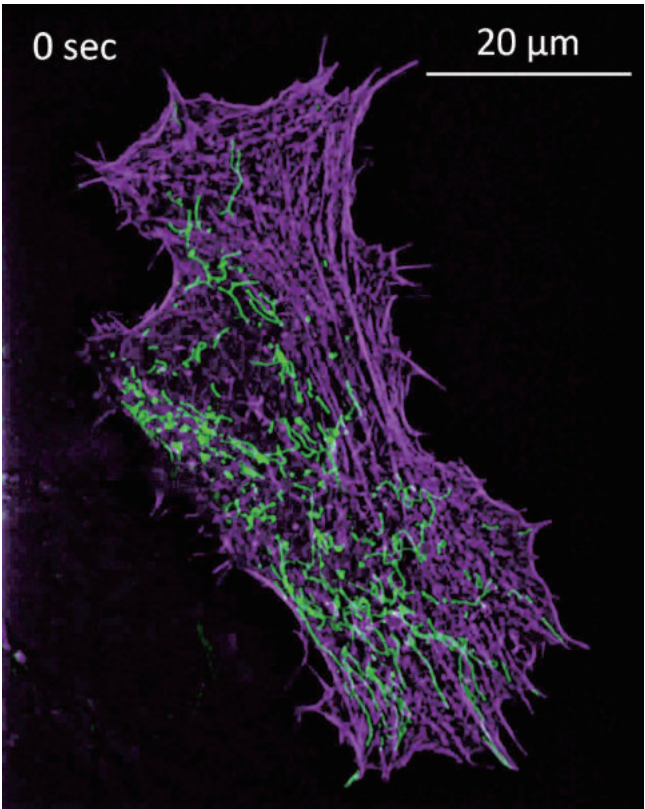
## 超微结构解析， 揭开肿瘤干细胞的面纱

研究表明，肿瘤干细胞与肿瘤的浸润、扩散、转移密切相关，同时参与肿瘤血管的生成，另外由于肿瘤干细胞对治疗药物具有免疫性，从而导致耐药性的产生。因此需要从根本上了解肿瘤干细胞的生物学特性，研究各种生物学信号对肿瘤干细胞增殖、分化及对肿瘤干细胞形态学变化、分子生物学特征改变等的影响。

肿瘤干细胞中的线粒体对其存活、增殖、凋亡有着极为重要的作用，同时线粒体的能量代谢方式、活性氧的双向作用以及线粒体自噬对肿瘤干细胞的保护机制等，都为肿瘤治疗方案提出了新的思路。**采用晶格光栅技术的 Lattice SIM<sup>2</sup> 超高分辨率成像技术，利用 60 nm 分辨率实现对线粒体超微结构的观察与分析。**为了捕获线粒体的快速动态变化，**255 fps** 的成像速度绝对可以满足实验要求，同时保证最低的光毒性和光漂白。



Elyra 7 with Lattice SIM<sup>2</sup> 配置双相机同时拍摄的细胞内线粒体和内质网的动态变化。绿色: Tomm20-mEmerald 标记的线粒体; 粉色: Calreticulin-Tomato 标记的内质网。扫描二维码观看视频。



Elyra 7 with Lattice SIM<sup>2</sup> 配置双相机同时拍摄的 U2Os 细胞内线粒体的运动和肌动蛋白的动态变化。利用 40x 物镜获取整个细胞的大视野图像。绿色: Tomm20-mEmerald 标记的线粒体; 粉色: Lifeact-9 标记的肌动蛋白。扫描二维码观看视频。

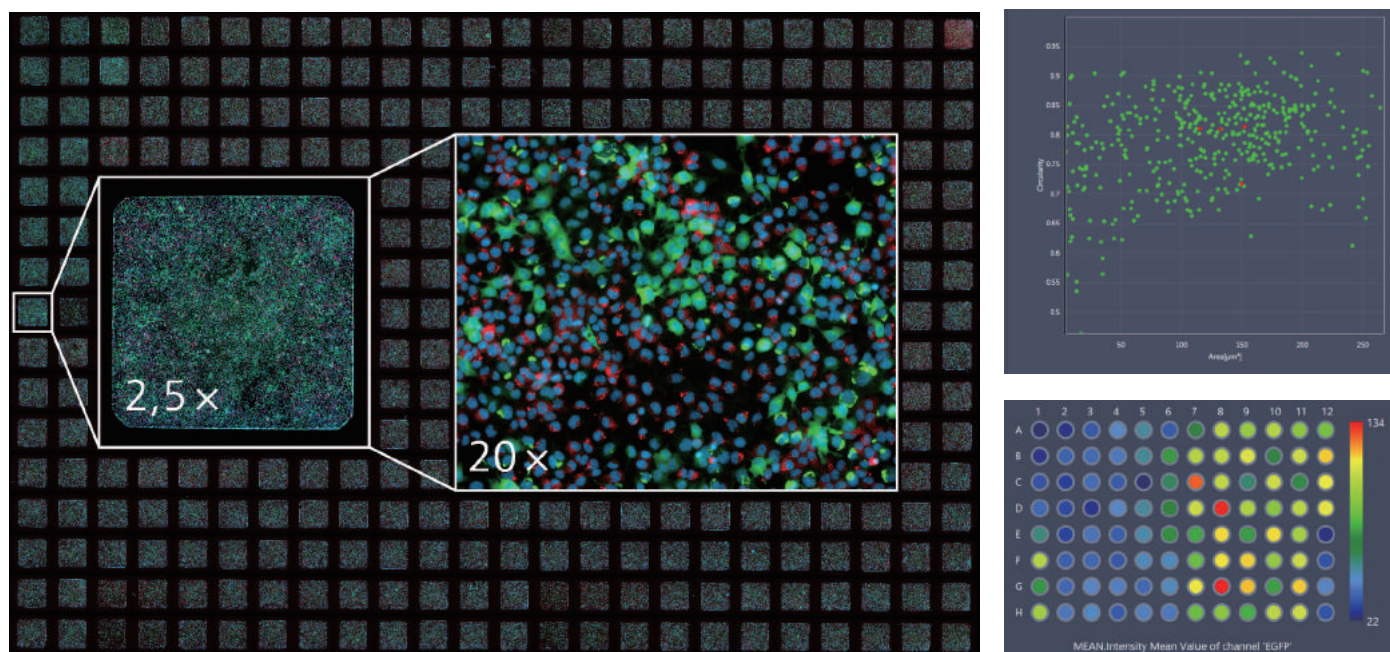


# 肿瘤精准治疗

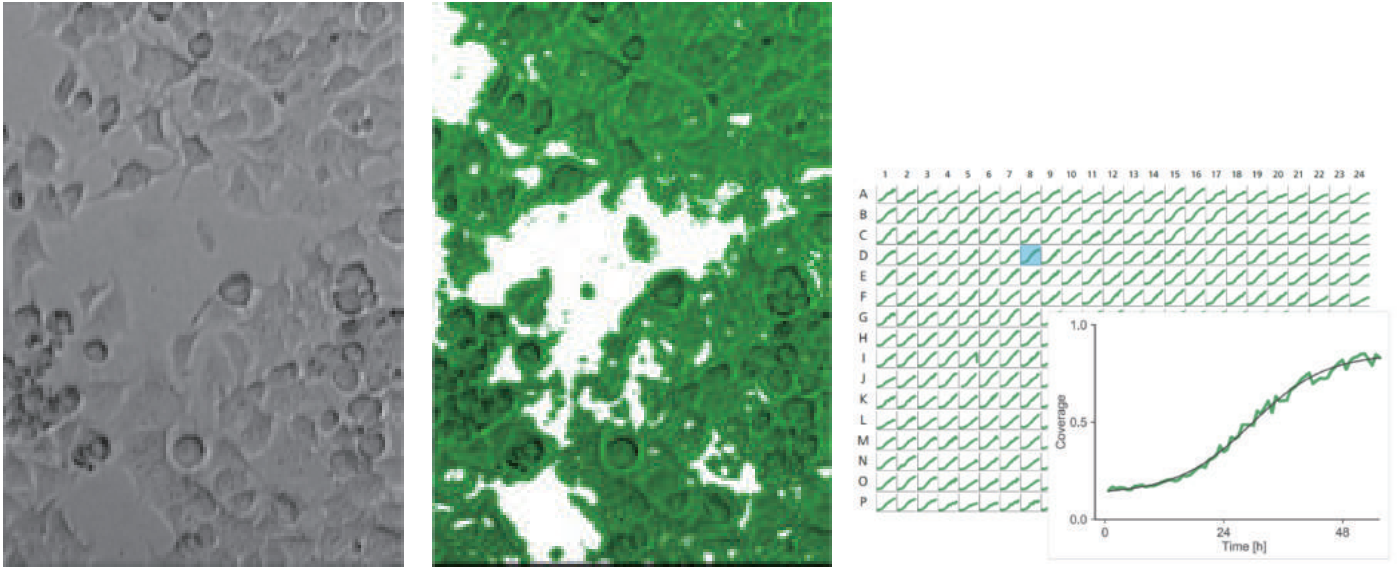
## 药物筛选

### 高通量、高分辨率、自动化，助力靶点筛选高效化

肿瘤分子靶向药物的研发逐渐成为肿瘤治疗的热点。调控细胞增殖、凋亡信号转导通路，耐药性侵袭转移，血管生成等多条途径中的相关因子，都有可能成为抗肿瘤药物的靶点。药物作用新靶点的发现，往往会成为一系列新药研发的突破口。在靶点研究过程中，您需要专注于活细胞的全自动成像，**CellDiscoverer 7 采用箱体式的设计，提供稳定、温和、精确的活细胞培养环境，可以高通量、自动化地拍摄并记录细胞的生长、增殖、凋亡、自噬、侵袭运动以及血管生成和代谢变化等动态过程，同时可以对得到的大量数据进行定量分析，如细胞计数、荧光灰度测量等，通过分析肿瘤细胞表观特征，解析出分子功能，从而精准高效地找寻到新的药物靶点。**



CellDiscoverer 7 对 384 孔板培养的 SH-SY5Y 细胞进行高通量的多维成像。使用 Plan-Apo 5x/0.25 物镜搭配 0.5x 变倍体（相当于 2.5x/0.12 物镜）进行高效率成像，每孔一次性成像，无需拼图。图像分辨率高，放大可清晰分辨单个细胞。利用 CellDiscoverer 7 获取的图像可直接进行自动图像分割，分割后实现细胞计数，荧光灰度等定量分析，量化结果除图表呈现外，还可以显示散点图与热图。

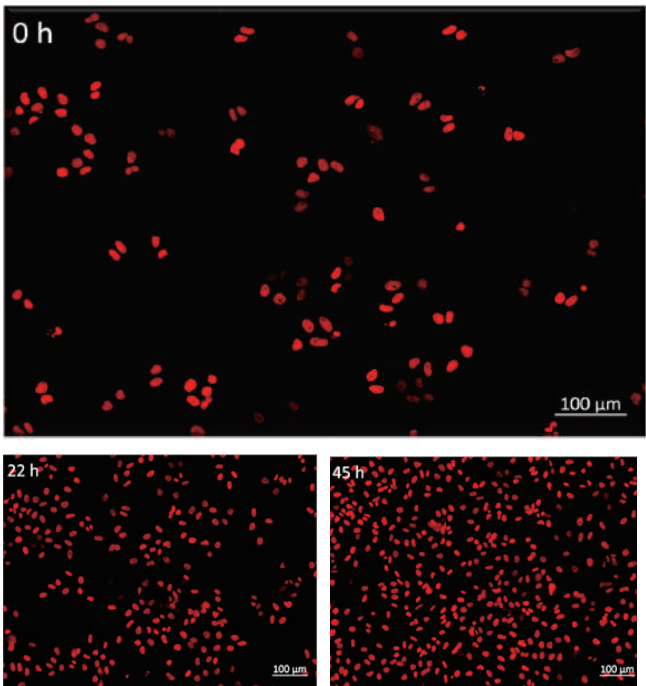


Celldiscoverer 7 拍摄 384 孔板中细胞增殖的过程，采用明场 PGC 成像，每 45 分钟拍摄一个时间点，总共拍摄 48h，总数据量超过 500 GB。利用基于机器学习的图像识别（ZEN Intellesis）和自动的图像分割功能，绘制每一个孔的细胞增殖曲线。通过加药处理组和对照组的对比，高通量研究药物处理对细胞增殖速率的影响。

长时间的观察及成像，需要保障活细胞培养及成像环境的稳定，**活细胞专用的温、湿、气控制和灌流系统**，配合优异的光学设计，再加上自动锁定焦平面的 Definite Focus 模块，实现模拟生理状态下的多通道、多位点，长时间的多维成像。

**专利的 PGC 透射光成像**轻松实现塑料孔板中细胞的 3D 浮雕效果，同时在大视野拼图时保证均匀的照明。

如果需要进一步实验研究，可以搭载共聚焦或 Airyscan 2 直接原位对细胞内的精细结构（如细胞骨架、细胞器、囊泡、药物颗粒等）进行高精度、高分辨率成像。



培养在 96 孔板中的 HeLa 细胞，H2B-mCherry 标记，连续培养 48 小时，使用 Plan-APO 20x/0.95，每隔 30 分钟拍摄一次。Celldiscoverer 7 提供培养装置和全系统的稳定性和均一性，在 48 小时的细胞增殖实验中，几乎没有细胞死亡，细胞核形态依旧健康，荧光信号几乎没有被漂白。扫描二维码观看视频。





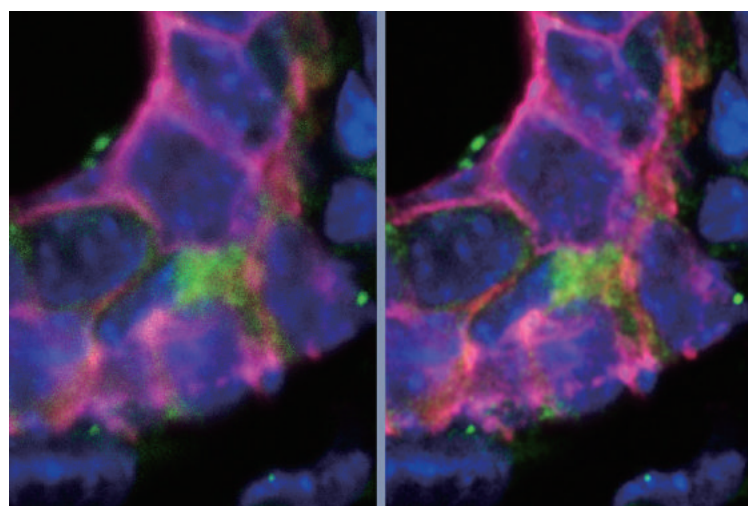
# 肿瘤精准治疗

## 药理、毒理与耐药

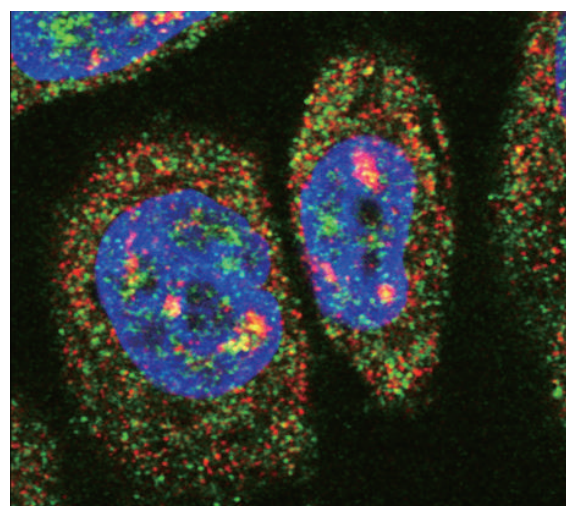
### 多层次超高分辨率选择，助力肿瘤学机理研究超清化

针对目前已有靶点尤其是“热门靶点”的药物筛选与开发，具有效率高、风险低等优势，无论是抗肿瘤药物的机理研究，毒性分析还是耐药性产生的原因，归根到底要从细胞、分子层面寻求解决方案，在组织及活体内不断验证。

荧光标记是生命科学研究中必不可少的技术手段，利用荧光标记，可以直接展示药物在细胞内的分布，以此了解药物对细胞内结构的特殊亲和力及其作用机制，用于对药物敏感性的研究；可以追踪肿瘤药物在细胞内的实时定位与分布，以此研究药物在细胞内的代谢过程；还可用于观察药物对肿瘤细胞间通讯的影响，从而筛选并开发能够恢复肿瘤细胞间的正常通讯，抑制肿瘤细胞恶性发育和增殖的药物。

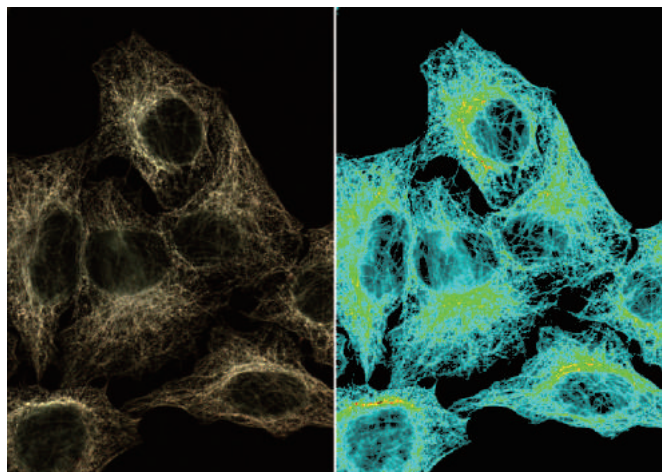


乳腺癌组织，石蜡切片，蓝色：DAPI 标记的细胞核；绿色：表达 GFP 的肿瘤标记物；红色：表达 RFP 的肿瘤标记物；粉色：BRDu 染色标记的乳腺导管。左侧是共聚焦图像，右侧是 Airyscan 2 图像。

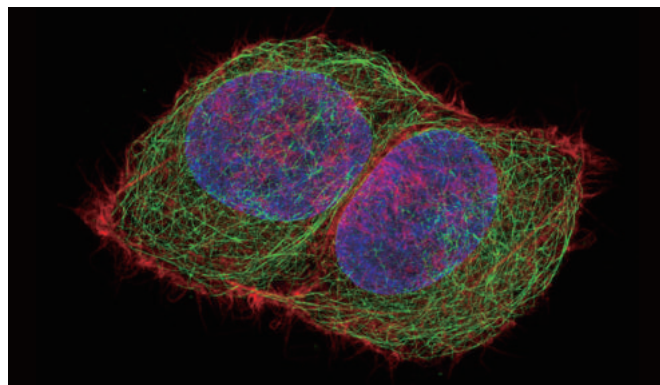


Airyscan 2 拍摄的 SKBR3 细胞（Her2 扩增的乳腺癌细胞）中单个 RNA 分子的 FISH 结果。绿色：Quasar 570 标记的 Her2 mRNA，红色：Quasar 670 标记的 Akt1 mRNA。样品由美国俄勒冈州健康与科学大学生物医学工程系的 Sunjong Kun 提供。

通过研究细胞骨架结构变化、相关骨架蛋白的表达与分布，研究细胞迁移及信号传递等动态过程，均可能发现抗肿瘤药物的作用机理。

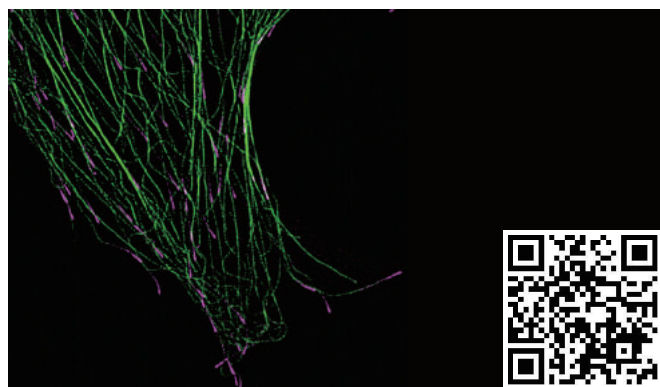


共聚焦利用荧光能量共振转移（FRET）的方法，研究药物对细胞骨架结构的影响及其中蛋白的作用。

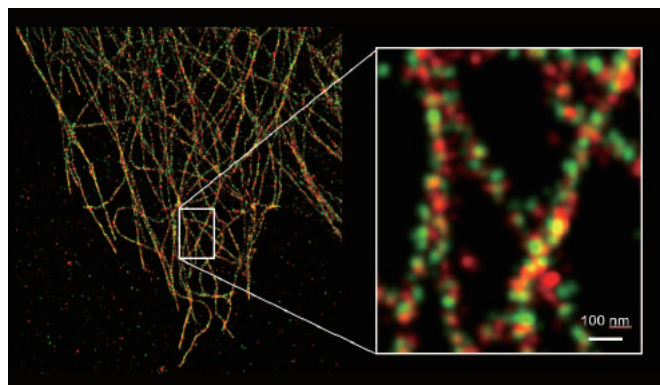


Airyscan 2 拍摄的 HeLa 细胞，蓝色：Hoechst 44432 标记的 DNA，绿色：Alexa 488 抗体标记的微管蛋白，红色：Abberior STAR Red 鬼笔环肽标记的 F-肌动蛋白。

- 激光共聚焦显微镜可以观察微丝、微管的分布与聚集，还可以研究蛋白之间的相互作用。
- 利用 Airyscan 2 的超高分辨率成像特性，更精确的研究细胞骨架的内部结构及与其他亚细胞结构的关系。
- 超高分辨率显微镜 Elyra 7 的 Lattice SIM<sup>2</sup> 超快速（255 fps）、低毒性、超高分辨率解析骨架蛋白的装配过程，从而研究细胞的黏附性和细胞骨架的稳定性。
- Elyra 7 的单分子荧光定位技术（SMLM）对于使用 PALM，dSTORM，PAINT 等方法标记的荧光样品，都能实现 20 nm 的分辨率，可以对微管蛋白的聚合和解聚进行研究与分析。

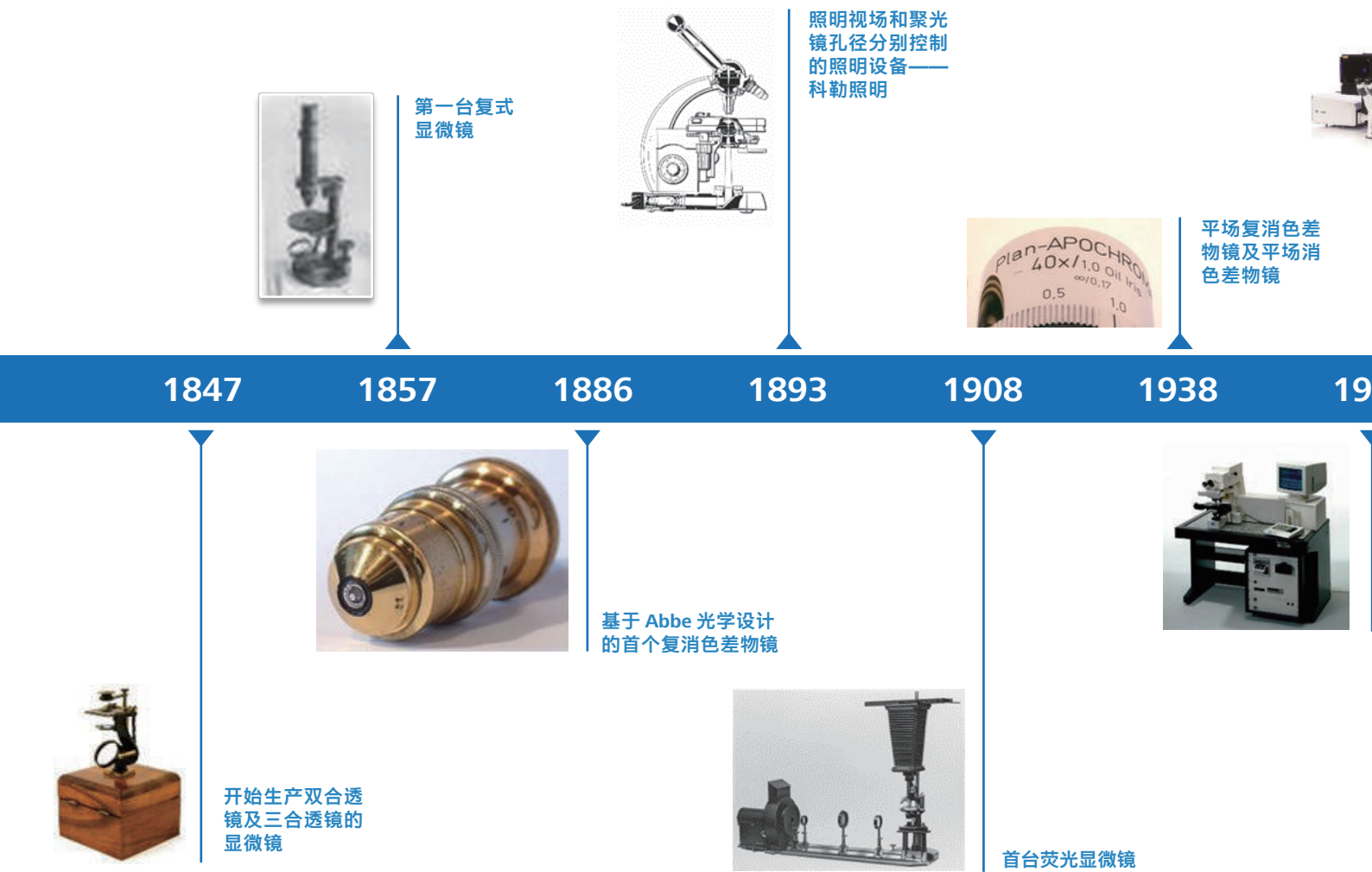


微管的动态运动，样品为表达 EMTB-3xGFP（绿色）和 EB3-tdTomato（洋红色）的 Cos-7 细胞。Elyra 7 with Lattice SIM<sup>2</sup> 成像。

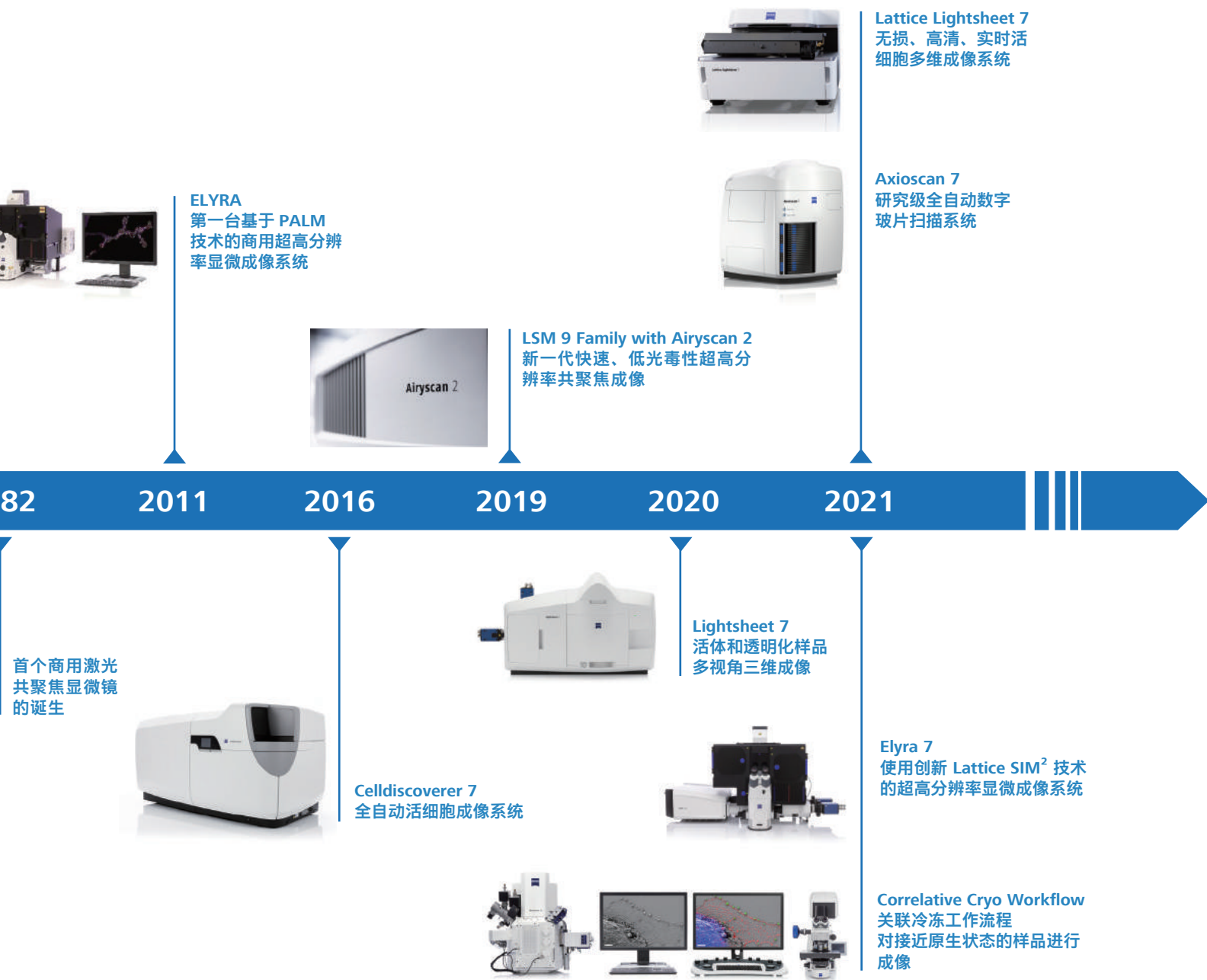


Elyra 7 with SMLM 拍摄的细胞中两种不同的微管蛋白单体。红色：Alexa 561 标记的  $\alpha$  微管蛋白；绿色：Alexa 488 标记的  $\beta$  微管蛋白。

# 自1846年起，蔡司与您一路相伴







### 近年，蔡司在生命科学与医学研究领域：

- 2013 年，Lightsheet 技术获 R&D 100 设计大奖
- 2014 年，ELYRA P.1 with 3D-PALM 获 R&D 100 设计大奖
- 2015 年，Airyscan 被评为 R&D 最具市场影响力的创新产品
- 2015 年，MultiSEM 获得显微技术创新奖 (Microscopy Today Innovation Award)
- 2014, 2015 & 2016 年，LSM 880 with Airyscan 连续三年获美国神经科学学会年会“大众选择奖” (“#MyNeuroVote people's choice award")
- 2018 年，Crossbeam 550 荣获德国设计大奖
- 2019 年，Elyra 7 with Lattice SIM 摘得“分析 / 测试”类 R&D 100 大奖桂冠

**我们将继续与您一起不断开拓进取、引领创新！**









**Carl Zeiss Microscopy GmbH**  
07745 Jena, Germany  
microscopy@zeiss.com  
www.zeiss.com

**卡尔蔡司（上海）管理有限公司**  
200131 上海，中国  
E-mail: info.microscopy.cn@zeiss.com  
全国免费服务热线: 400 680 0720

上海办: (021) 2082 1188  
北京办: (010) 8517 4188  
广州办: (020) 3719 7558  
成都办: (028) 6272 6777



Seeing beyond