



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114295836 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 08

(21) 申请号 202111586578.6

(22) 申请日 2021.12.22

(71) 申请人 融智生物科技(青岛)有限公司

地址 266001 山东省青岛市高新区松园路  
17号青岛市工业技术研究院D区D2楼

(72) 发明人 金佳慧 周晓光 李运涛

(74) 专利代理机构 北京正理专利代理有限公司  
11257

代理人 陈君智

(51) Int. Cl.

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 27/62 (2021.01)

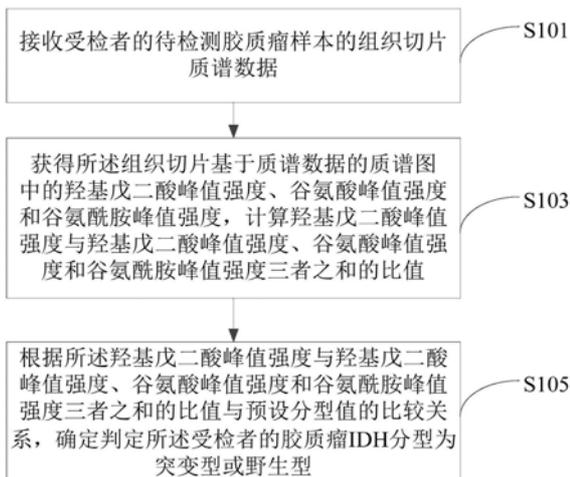
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

一种计算设备、存储介质和胶质瘤IDH分型检测装置及系统

(57) 摘要

本发明公开一种计算设备、存储介质和胶质瘤IDH分型检测装置及系统。该计算设备,包括处理器和存储器,存储器中存储有程序,处理器执行程序时实现:接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。



1. 一种计算设备,包括处理器和存储器,所述存储器中存储有程序,其特征在于,所述处理器执行所述程序时实现:

接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

2. 根据权利要求1所述的计算设备,其特征在于,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 $>$ 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 $<$ 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

3. 根据权利要求2所述的计算设备,其特征在于,

所述预设分型值为0.141069046504922。

4. 一种存储介质,存储有程序,其特征在于,所述程序执行时实现:

接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

5. 根据权利要求4所述的存储介质,其特征在于,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 $>$ 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 $<$ 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

6. 根据权利要求5所述的存储介质,其特征在于,

所述预设分型值为0.141069046504922。

7. 一种胶质瘤IDH分型检测装置,其特征在于,包括:

喷涂仪,对受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片进行基质喷涂覆盖;

质谱仪,对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;以及

根据权利要求1-3中任一项所述的计算设备。

8. 一种胶质瘤IDH分型检测系统,其特征在于,包括  
权利要求7所述的装置;

显示器,用于显示判定结果。

9. 根据权利要求8所述的系统,其特征在于,所述喷涂仪为HTX喷涂仪。

10. 根据权利要求8所述的系统,其特征在于,所述质谱仪为QuanTOF II MALDI-TOF质谱仪。

## 一种计算设备、存储介质和胶质瘤IDH分型检测装置及系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药临床检测领域,更具体地,涉及一种计算设备、存储介质和胶质瘤IDH分型检测装置及系统。

### 背景技术

[0002] 在胶质瘤形成的早期,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)存在两种可能的突变型, IDH1和IDH2。其中IDH的突变在胶质瘤案例中存在普遍性,因此针对IDH突变的检测成为了诊断胶质瘤及其用药指导的重要指标之一。

[0003] 目前针对于IDH突变的临床诊断主要通过全基因组提取后测序及针对IDH突变蛋白的抗体捕捉的免疫组化学方法评估。其中,临床检测的标准流程上,首要使用免疫组化学方法诊断,结果呈现阳性则确诊为IDH突变,当结果呈阴性时则会伴随进一步的测序判断。因此无论在实验耗时上,还是诊断准确性上都存在一定难点。特别是免疫组化与测序因其实验耗时与复杂性,无法辅助术中病理诊断,因此在术中切除及术后及时的用药指导上均存在明显的技术局限性。

[0004] MALDI-TOF质谱技术在检测多种肿瘤内的生物靶向标记物上被确定其精准的检测能力,其潜在应用的发展因此也得到越来越多肿瘤研究领域的重视。近年,2-HG(羟基戊二酸)作为胶质瘤的一种诊断胶质瘤突变型的生物靶向标记物也同样得到了越来越多的关注。2-HG是IDH突变产生的IDH酶导致的胶质瘤代谢变化后的代谢产物之一,其在胶质瘤内的积聚被证明可以通过MALDI-TOF质谱及其质谱成像技术进行精准检测,帮助诊断胶质瘤IDH突变的类型。

### 发明内容

[0005] 本发明的一个目的在于提供一种计算设备、存储介质和胶质瘤IDH分型检测装置及系统。

[0006] 为达到上述目的,本发明采用下述技术方案:

[0007] 本发明的第一方面涉及一种胶质瘤IDH分型检测方法,包括

[0008] 接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

[0009] 获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

[0010] 根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

[0011] 可选地,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

[0012] 若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值>预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值<预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

[0013] 可选地,所述预设分型值为0.141069046504922。

[0014] 可选地,在接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据之前,所述方法还包括:

[0015] 制备受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片;

[0016] 利用喷涂仪将受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片进行基质喷涂覆盖;

[0017] 利用质谱仪对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据。

[0018] 本发明的第二方面涉及一种计算设备,包括处理器和存储器,所述存储器中存储有程序,所述处理器执行所述程序时实现:

[0019] 接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

[0020] 获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

[0021] 根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

[0022] 可选地,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

[0023] 若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值>预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值<预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

[0024] 可选地,所述预设分型值为0.141069046504922。

[0025] 本发明的第三方面涉及一种存储介质,存储有程序,所述程序执行时实现:

[0026] 接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

[0027] 获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

[0028] 根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

[0029] 可选地,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

[0030] 若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值>预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值<预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

[0031] 可选地,所述预设分型值为0.141069046504922。

[0032] 本发明的第四方面涉及一种胶质瘤IDH分型检测装置,包括:

[0033] 喷涂仪,对受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片进行基质喷涂覆盖;

[0034] 质谱仪,对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;以及

[0035] 本发明第二方面所述的计算设备。

[0036] 本发明第五方面涉及一种胶质瘤IDH分型检测系统,包括

[0037] 本发明第四方面的装置;

[0038] 显示器,用于显示判定结果。

[0039] 可选地,所述喷涂仪为HTX喷涂仪。

[0040] 可选地,所述质谱仪为QuanTOF II MALDI-TOF质谱仪。

[0041] 本发明的有益效果如下:

[0042] 本发明使用喷涂仪对待检测胶质瘤样本的组织切片进行混合基质喷涂,通过质谱仪采集待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据并结合软件计算质谱图结果中的羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值,通过比较该比值与预设分型值的大小,成功实现高效且精准的区分IDH突变型及野生型。由此,本发明在检测时长,人员消耗,物料及成本多角度上实现优于现有技术二代基因测序(Next Generation Sequencing,简称NGS)与免疫组化(Immunohistochemistry,简称IHC)检测,全实验时长可控制在短短一小时内给出实验结论,判断组织切片病理IDH分型,每一步实验都有简单的实验步骤操作,采集速度及分析都可以达到全自动。此外,物料消耗只有ITO玻片,化学基质,及稀释比例后的同位素内标,大大节省了实验的成本;样本本身切片也不需要消耗大量的组织,只需要10-12微米厚度的单张样本,就可以给出完整切片的当前分子分布强度信息。分型判读准确性高所有判读结果均有完整谱图数据及成像数据追溯,且同样本支持重多次采集,可进行数据的重复验证。

## 附图说明

[0043] 下面结合附图对本发明的具体实施方式作进一步详细的说明。

[0044] 图1示出本发明实施例提供的胶质瘤IDH分型检测方法的流程图。

[0045] 图2示出111例真实患者样本中其中一例成像数据示意图。

[0046] 图3示出对应图2成像数据的羟基戊二酸(2-HG)、谷氨酸(Glu)和谷氨酰胺(Gln)对应的峰值强度示意图图。

[0047] 图4示出111例真实患者样本中其中又一例成像数据示意图。

[0048] 图5示出对应图4成像数据的2-HG、Glu和Gln对应的峰值强度示意图图。

[0049] 图6示出111例真实患者的切片数据分别视为独立样本进行基于比值计算的CV核查结果示意图。

[0050] 图7式出使用本发明提供的检测方法的比率计算的ROC示意图。

[0051] 图8式出适于用来实现本发明实施例的检测方法的计算机系统架构图。

### 具体实施方式

[0052] 为了更清楚地说明本发明,下面结合优选实施例和附图对本发明做进一步的说明。附图中相似的部件以相同的附图标记进行表示。本领域技术人员应当理解,下面所具体描述的内容是说明性的而非限制性的,不应以此限制本发明的保护范围。

[0053] 在胶质瘤形成的早期,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)存在两种可能的突变型, IDH1和IDH2。其中IDH的突变在胶质瘤案例中存在普遍性,因此针对IDH突变的检测成为了诊断胶质瘤的常用手段。目前针对于IDH突变的临床诊断主要通过全基因组提取后测序及针对IDH突变蛋白的抗体捕捉的免疫组化学方法评估。其中,临床检测的标准流程上,首要使用免疫组化学方法诊断,结果呈现阳性则确诊为IDH突变,当结果呈阴性时则会伴随进一步的测序判断。因此无论在实验耗时上,还是诊断准确性上都存在一定难点。特别是免疫组化与测序因其实验耗时与复杂性,无法辅助术中病理诊断,因此在术中切除及术后及时的用药指导上也存在明显的局限性。

[0054] MALDI-TOF质谱技术在检测多种肿瘤内的生物靶向标记物上被确定其精准的检测能力,其潜在应用的发展因此也得到越来越多肿瘤研究领域的重视。近年,2-HG(羟基戊二酸)作为胶质瘤的一种诊断胶质瘤突变型的生物靶向标记物也同样得到了越来越多的关注。2-HG是IDH突变产生的IDH酶导致的胶质瘤代谢变化后的代谢产物之一,其在胶质瘤内的积聚被证明可以通过MALDI-TOF质谱及其质谱成像技术进行精准检测,帮助诊断胶质瘤IDH突变的类型。

[0055] 发明人发现,根据目标小分子代谢物例如2-HG及其质量相似的氨基酸进行胶质瘤IDH分型定性比例运算,可实现高效且精准的区分IDH突变型及野生型。

[0056] 由此,如图1所示,本发明实施例提供了一种胶质瘤IDH分型检测方法,包括:

[0057] S101、接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;

[0058] S103、获得所述组织切片基于质谱数据的质谱图结果中的羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度,计算羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值;

[0059] S105、根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型。

[0060] 可选地,所述根据所述羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值与预设分型值的比较关系,确定判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型或野生型包括:

[0061] 若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 > 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为突变型;若羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值 < 预设分型值,则判定所述受检者的胶质瘤IDH分型为野生型。

[0062] 可选地,所述预设分型值为0.141069046504922。

[0063] 可选地,在接收受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据之前,所述方法还包括:

[0064] 制备受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片;

[0065] 利用喷涂仪将受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片进行基质喷涂覆盖;

[0066] 利用质谱仪对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据。

[0067] 在一个具体示例中,本发明受检者的待检测胶质瘤样本从术中取材,本发明实施例提供的胶质瘤IDH分型检测方法具体操作流程如下:

[0068] (1) 术中取材:在临床胶质瘤切除手术中切下胶质瘤样本;

[0069] (2) 冷冻切片:将手术中切下的胶质瘤样本进行液氮速冻,之后使用冷冻切片机进行组织的冷冻切片,冷冻切片机例如使用莱卡冷冻切片机,切片厚度为10-12 $\mu\text{m}$ 。冷冻切片机内切片温度-20 $^{\circ}\text{C}$ 到-22 $^{\circ}\text{C}$ ,建议切片为组织中间位置,尽可能保证组织的全面性,切下来的组织贴附于ITO玻片上;

[0070] (3) 真空干燥:使用真空干燥箱对贴附有组织的ITO玻片进行快速真空干燥5分钟,压强>15psi;

[0071] (4) 基质喷涂:

[0072] 基质制备:将NEDC(N-(1-萘基)乙二胺二盐酸盐)放入甲醇:水=70%:30%(v:v)的溶液中,配置比例10mg/mL NEDC,内标使用 $^{13}\text{C}_5$ 同位素标记2-HG,添加进配制好的基质,基质中 $^{13}\text{C}_5$ -2-HG的浓度为500pmol/ $\mu\text{L}$ ;

[0073] 喷涂仪喷涂:使用喷涂仪对干燥后的贴附有组织的ITO玻片进行基质喷涂覆盖,喷涂仪选用喷涂仪HTX TM-Sprayer(HTX Imaging Technologies)质谱仪,其实验参数设置为:液体流速0.07mL/min,喷涂层数(passes)10层,喷涂温度75摄氏度,氮气压强10psi;干燥时间3秒,移动速度1000mm/min;

[0074] (5) 质谱仪采集:使用质谱仪对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据,质谱仪选用QuanTOF II MALDI-TOF质谱仪,其参数设置为:采集模式:线性负离子模式(Linear Negative Ion Mode),空间分辨率:50 $\mu\text{m}^2$ ,聚焦质量:140m/z,激光频率:5,000Hz,质量范围:50-1,000m/z,加速电压:10kV,检测电压:-0.8kV,激光能量:12 $\mu\text{J}$ ,激光直径:10 $\mu\text{m}$ ,单谱图激光轰击次数:50shots;

[0075] (6) 计算设备分析:

[0076] 谱图调整及成像:

[0077] 采集后的质谱数据使用计算设备的分析软件QuanViewer打开,进行数据基线校准与内标质量校准后,进行一键式成像,选择组织切片内区域进行羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值计算结果查看,对比已建立的标准分型cut-off值(即预设分型值),得到基于相对定量的受检者的胶质瘤IDH分型结果,即突变型或野生型。

[0078] 在一个具体示例中,基线校正的精确度为10,自动内校准后,内标 $^{13}\text{C}_5$ -2-HG的成像质量( $\text{M-H}^+$ )为151.35m/z,以内标作为质量校准,得到目标代谢物羟基戊二酸2-HG的成像质量( $\text{M-H}^+$ )为147.00m/z,误差在正负0.5Da之间,谷氨酰胺Gln的成像质量( $\text{M-H}^+$ )为145.15m/z,误差在正负0.5Da之间,谷氨酸Glu的成像质量( $\text{M-H}^+$ )为146.13m/z,误差在正负0.5Da之

间。

[0079] 比例运算：

[0080] 峰值强度进行比例运算： $2\text{-HG}$ 的峰值强度/ $(2\text{-HG}+\text{Gln}+\text{Glu})$ 的峰值强度的比值对比cut-off值，确定其IDH分型，若 $2\text{-HG}$ 的峰值强度/ $(2\text{-HG}+\text{Gln}+\text{Glu})$ 的峰值强度的比值 $>$ cut-off值，则结果为突变型；若 $2\text{-HG}$ 的峰值强度/ $(2\text{-HG}+\text{Gln}+\text{Glu})$ 的峰值强度的比值 $<$ cut-off值，则结果为野生型，其中，cut-off值基于上百次真实独立胶质瘤样本计算ROC曲线及其KS统计的运算而来。

[0081] 接下来，对该统计学规律进行验证。

[0082] 在一个具体示例中，NGS为临床分子诊断目前IDH分型的金标准，因此发明人对111例独立样本（来自42位真实患者）均有NGS结果的样本使用本发明提供的检测方法得到的结果和现有NGS方法的结果进行比较验证。

[0083] 使用本发明提供的检测方法对111例真实患者的样本均可检测到 $2\text{-HG}$ ，Glu和Gln清晰出峰，如图2-5为111例真实患者中的2例成像数据和其 $2\text{-HG}$ 、Gln和Glu对应的峰值强度图。

[0084] 将111例真实患者的切片数据分别视为独立样本进行基于比值计算的CV核查，如图6所示，可得到整理数据 $CV>0.1$ 概率为9.17%，即本发明提供的检测方法运算离散程度较低。

[0085] 结合全部结果计算一致性， $kappa=0.92695652$ ，说明本发明提供的检测方法 with NGS方法具有较高一致性。

[0086] 结合所有样本整体分析羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值，得到突变型与野生型间存在清晰cut-off值界限，如图7所示，ROC结果可确定突变型与野生型的显著关系，得到 $AUC=0.954$ ， $CI=95\%$ ， $cut-off=0.141069046504922$ 。

[0087] 本发明使用喷涂仪对待检测胶质瘤样本的组织切片进行混合基质喷涂，通过质谱仪采集待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据并结合软件计算质谱图结果中的羟基戊二酸峰值强度与羟基戊二酸峰值强度、谷氨酸峰值强度和谷氨酰胺峰值强度三者之和的比值，通过比较该比值与预设分型值的大小，成功实现高效且精准的区分IDH突变型及野生型。由此，本发明在检测时长，人员消耗，物料及成本多角度上实现优于现有技术的NGS与IHC检测。全实验时长可控制在短短一小时内给出实验结论，判断组织切片病理IDH分型，每一步实验都有简单且成熟的实验步骤操作，采集及分析都可以达到全自动。此外，物料消耗只有ITO玻片，化学基质，及稀释比例后的同位素内标，大大节省了实验的成本；样本本身切片也不需要消耗大量的组织，只需要10-12微米厚度的单张样本，就可以给出完整切片的当前分子分布强度信息。分型判读准确性高所有判读结果均有完整谱图数据及成像数据追溯，且同样本支持重多次采集，可进行数据的重复验证。

[0088] 本发明提供一种计算设备，包括处理器，所述处理器执行程序时实现图1所示的方法步骤。

[0089] 在一个具体示例中，如图8所示，适于用来实现本实施例提供的胶质瘤IDH分型检测方法的计算机系统，包括中央处理模块（CPU），其可以根据存储在只读存储器（ROM）中的程序或者从存储部分加载到随机访问存储器（RAM）中的程序，该程序例如实现本申请招聘

方法的应用程序或者执行程序时执行该方法。CPU、ROM以及RAM通过总线彼此相连。输入/输出(I/O)接口也连接至总线。

[0090] 以下部件连接至I/O接口:包括键盘、鼠标等的输入部分;包括诸如液晶显示器(LCD)等以及扬声器等的输出部分;包括硬盘等的存储部分;以及包括诸如LAN卡、调制解调器等的网络接口卡的通信部分。通信部分经由诸如因特网的网络执行通信处理。驱动器也根据需要连接至I/O接口。可拆卸介质,诸如磁盘、光盘、磁光盘、半导体存储器等等,根据需要安装在驱动器上,以便于从其上读出的计算机程序根据需要被安装入存储部分。

[0091] 特别地,根据本实施例,上文流程图描述的过程可以被实现为计算机软件程序。例如,本实施例包括一种计算机程序产品,其包括有形地包含在计算机可读介质上的计算机程序,上述计算机程序包含用于执行流程图所示的方法的程序代码。在这样的实施例中,该计算机程序可以通过通信部分从网络上被下载和安装,和/或从可拆卸介质被安装。

[0092] 附图中的流程图和示意图,图示了本实施例的系统、方法和计算机程序产品的可能实现的体系架构、功能和操作。在这点上,流程图或示意图中的每个方框可以代表一个模块、程序段或代码的一部分,上述模块、程序段或代码的一部分包含一个或多个用于实现规定的逻辑功能的可执行指令。也应当注意,在有些作为替换的实现中,方框中所标注的功能也可以以不同于附图中所标注的顺序发生。例如,两个接连地表示的方框实际上可以基本并行地执行,它们有时也可以按相反的顺序执行,这依所涉及的功能而定。也要注意的,示意图和/或流程图中的每个方框、以及示意和/或流程图中的方框的组合,可以用执行规定的功能或操作的专用的基于硬件的系统来实现,或者可以用专用硬件与计算机指令的组合来实现。

[0093] 描述于本实施例中所涉及到的模块可以通过软件的方式实现。所描述的模块也可以设置在处理器中。

[0094] 作为另一方面,本实施例还提供了一种非易失性计算机存储介质,该非易失性计算机存储介质可以是上述实施例中上述装置中所包含的非易失性计算机存储介质,也可以是单独存在,未装配入终端中的非易失性计算机存储介质。上述非易失性计算机存储介质存储有一个或者多个程序,当上述一个或者多个程序被一个设备执行时,使得上述设备执行本申请的胶质瘤IDH分型检测方法。

[0095] 本发明还提供一种胶质瘤IDH分型检测装置,包括

[0096] 喷涂仪,对受检者的待检测胶质瘤样本的组织切片进行基质喷涂覆盖;

[0097] 质谱仪,对基质喷涂后的待检测胶质瘤样本的组织切片进行采集,得到所述待检测胶质瘤样本的组织切片质谱数据;以及上述计算设备。

[0098] 本发明还提供一种胶质瘤IDH分型检测系统,包括

[0099] 上述胶质瘤IDH分型检测装置;以及

[0100] 显示器,用于显示判定结果。

[0101] 具体地,结果报告例如显示为“突变型”和“野生型”。

[0102] 可选地,所述喷涂仪为HTX喷涂仪。

[0103] 可选地,所述质谱仪为QuanTOF II MALDI-TOF质谱仪。

[0104] 显然,本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定,对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可

以做出其它不同形式的变化或变动,这里无法对所有的实施方式予以穷举,凡是属于本发明的技术方案所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之列。

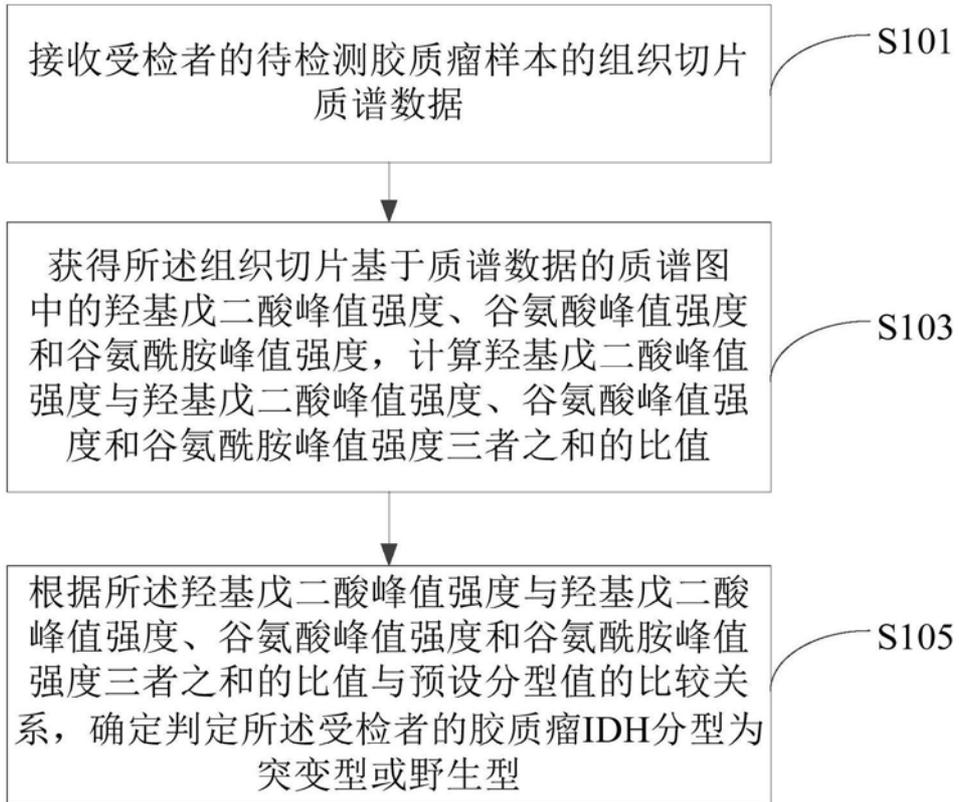


图1



图2

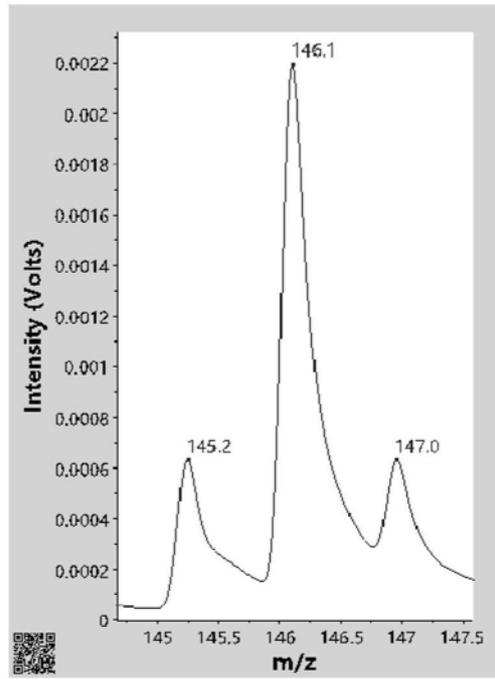


图3



图4

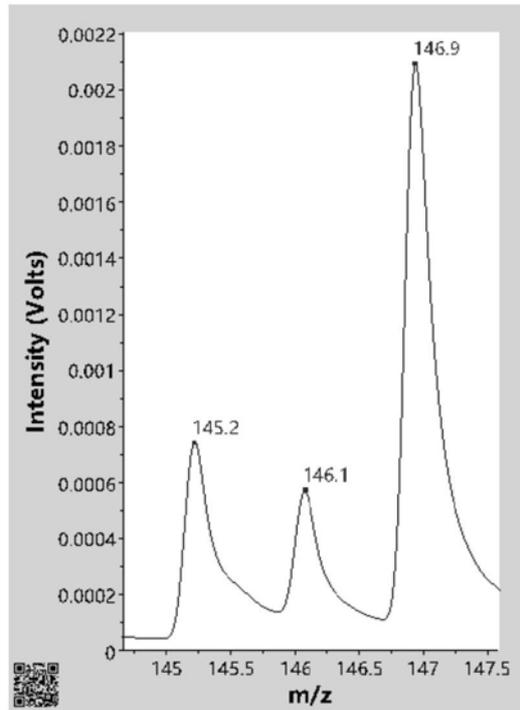


图5

|  |                |
|--|----------------|
|  | 111个样本中符合条件的个数 |
| $0.1 > CV > 0.05$                      | 25             |
| $CV > 0.1$                             | 11             |
| $0.1 > CV > 0.05$ 与<br>$CV > 0.1$ 的总占比 | 36/111         |
| $CV > 0.1$ 的占比                         | 0.0917         |

图6

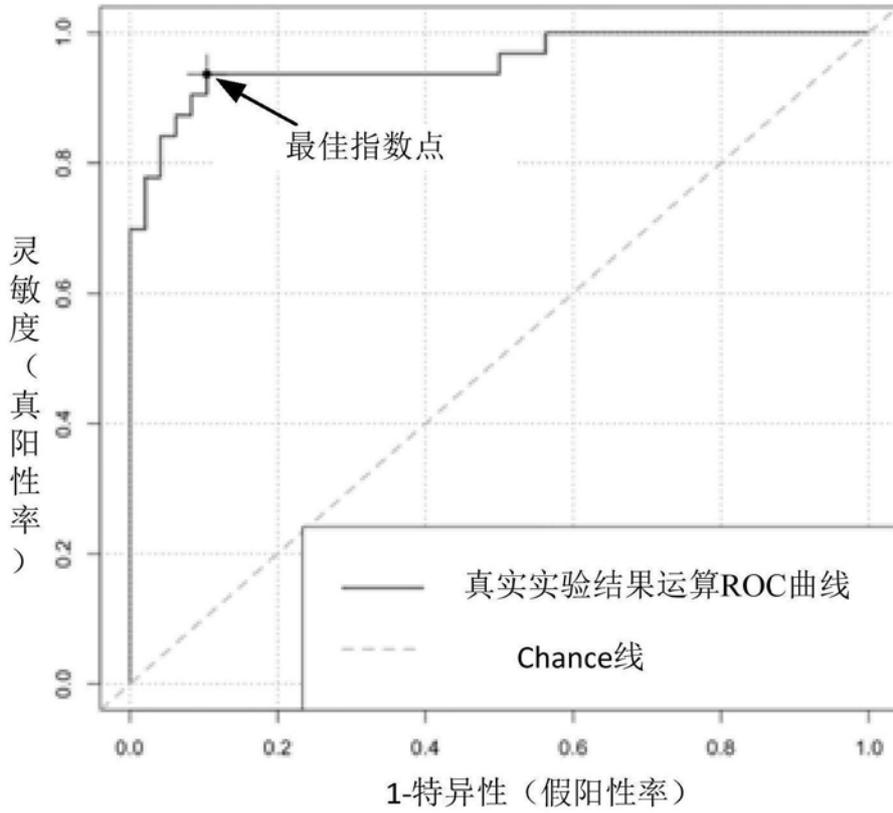


图7

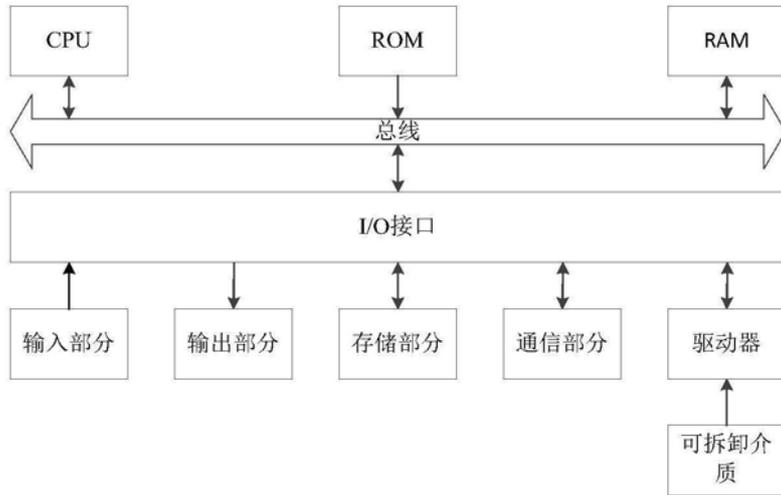


图8