Instruments

Muse™
全能细胞质控仪

—赢在“起点”，全方位监控细胞状态

red dot
design award
product design

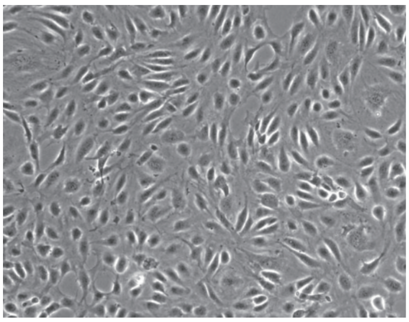
荣膺2012年度德国红点设计大奖荣誉产品

Merck

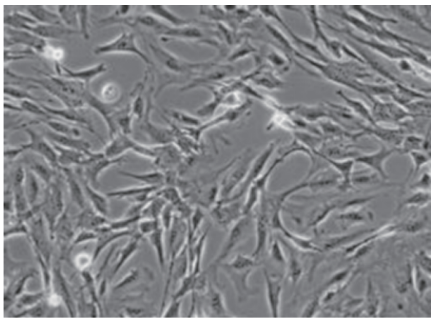
被忽略的“细胞质控”

正如人有生老病死一样，细胞的生存和生长状态也是不断变化的。在体外培养的过程中，离开机体的细胞是非常脆弱的。培养条件的轻微改变，可能对细胞的存活状态产生无法预估的影响；在原代细胞培养过程中，即使保持培养条件完全一致，在传代过程中，细胞的存活质量也是逐渐下降的。

以人脐静脉内皮细胞（HUVEC）为例，HUVEC是研究内皮细胞功能的经典体外细胞模型。然而，HUVEC在传代培养过程中，其活力是逐渐衰退的，细胞传代最多不超过10代，其活力对下游的功能实验也会有显著影响。如在心血管疾病的研究中，HUVEC用于研究内皮细胞功能改变或损伤后其衍生细胞因子对血压的影响；在肿瘤研究中，用于实体瘤中血管生成的研究。



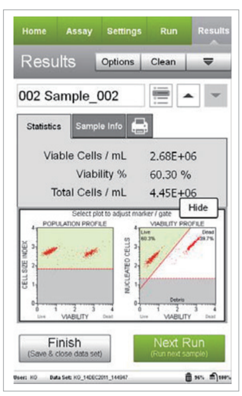
新鲜HUVEC

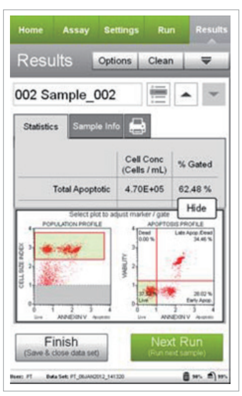


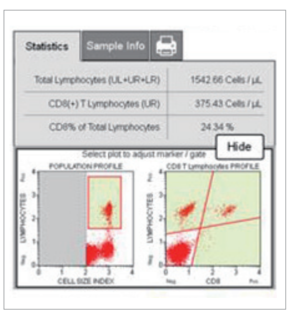
衰老HUVEC

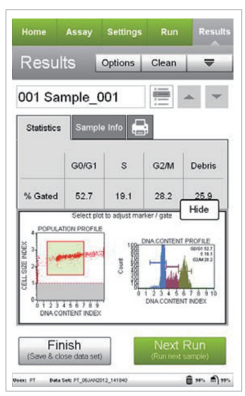
传统的细胞培养主要是通过显微镜下形态学变化以及传代培养周期的变化预估细胞生长生存状态。这种主观判断既无法量化，也无法进行统计学分析。因此，目前对细胞存活质量的判断并没有准确、客观的统一标准，往往被科研工作者们“忽略”。

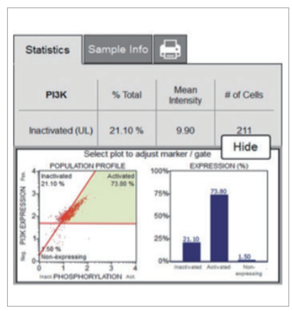
Muse™全能细胞质控仪为体外细胞的有效培养提出了新概念——“细胞质控”。通过细胞活力、细胞凋亡、细胞周期、细胞增殖及DNA损伤五方面对细胞生长生存状态进行全方位的监控。











Muse™细胞计数和活力检测试剂盒
采用专利复合染料，双荧光标记，确保更精确的细胞活力状态分析

Muse™ Annexin-V细胞凋亡检测试剂盒
配备两种荧光染料的预包装试剂盒，可区分活细胞、早期凋亡细胞、晚期凋亡细胞及死细胞

Muse™增殖试剂盒
用于监测细胞的增殖状态

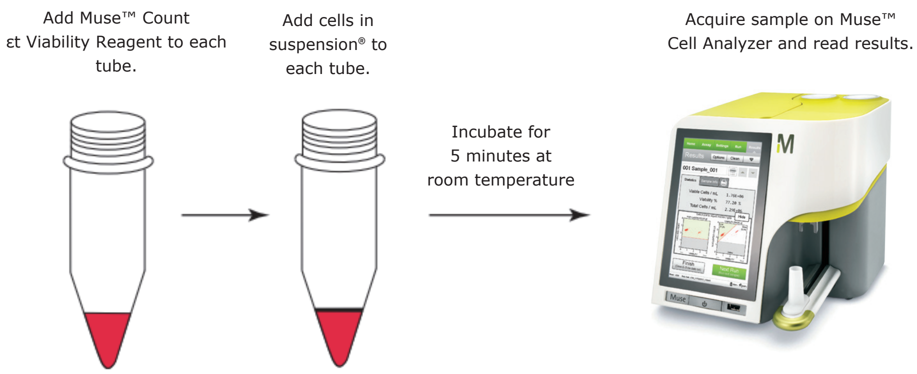
Muse™细胞周期检测试剂盒
可用于检测细胞群体的G0/G1期，S期，和G2/M期分布。该检测方法基于已验证的PI染色法

Muse™系列信号通路试剂盒
对细胞状态改变的诱因进行全面研究

细胞活力

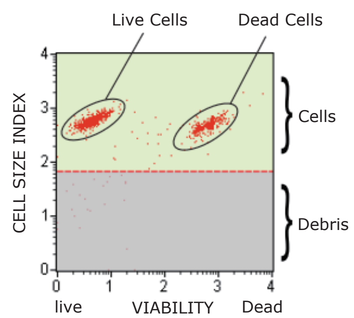
在体外细胞培养的过程中，群体中总有一些因各种原因而死亡的细胞，总细胞中活细胞所占的百分比，即是我们常说的细胞活力。"细胞质控"中最基础的指标便是细胞活力。Muse™全能细胞质控仪不仅可以对细胞进行绝对计数，还可以提供准确、客观的细胞活力数据，为"细胞质控"提供准确、客观的统计学依据。

只需三步，轻松得到细胞分析结果

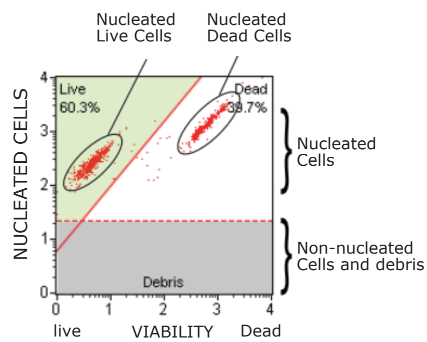


Muse™细胞计数与活力检测试剂盒，采用专利复合染料，双荧光标记，精确区分细胞与杂质，同时量化评估细胞活力状态。

Dead Cell(Viability) Stain



Nucleated Stain



Anticipated Staining Pattern and Cell Size Index

	Debris and non-nucleared cells	Viable Cells	Dying Cells	Dead Cells
Cell Size Index	Low	High	Med to High	High
Nucleared Cell Stain	Neg	High	High	High
Viability Stain	Neg	Neg	Med	High

Nucleated cell stain differentiates cells from debris.
Dead Cell(Viability)stain differentiates viable(negative) from dead and dying cells(positive).

细胞分析的基石，细胞活力检测

应用案例 1

纳米药物的研究是近年来新药研发的热点。纳米药物载体筛选的首要标准是检测其对细胞的毒性。而在细胞毒性测试中，首先要排除的是基底培养过程中产生的死细胞，即"噪音信号"。在对新型纳米药物载体SEON^{LA}的研究中，Zaloga等人认为只有活细胞比例超过90%方可进行细胞毒性研究*，细胞质控的重要性由此可见一般。

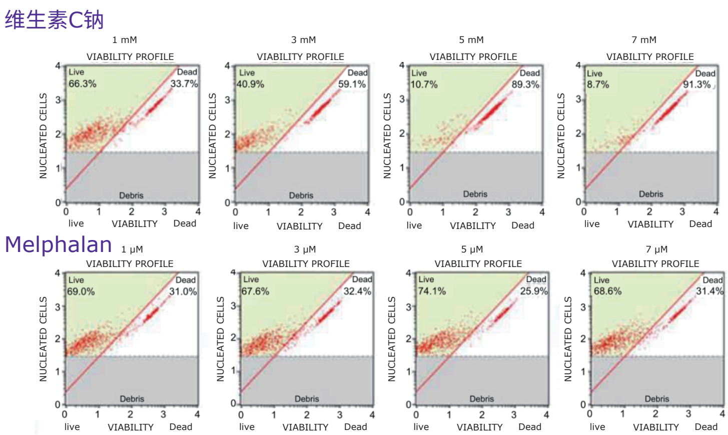
Comparison of SEON^{LA} and SEON^{LA-BSA} toxicity on Jurkat cells

For solid nanoparticle suspensions, classical cytotoxicity assays in plate photometry that rely on UV absorption or fluorescence have been reported to be misleading.[21] Here, flow cytometry provides a good alternative because it offers the possibility to analyze the particles separately from the cells. Before every experiment, the viability of the Jurkat cells was confirmed using a MUSE Cell Analyzer (Merck Millipore). When the cell viability exceeded 90%, we proceeded with further experiments.

*数据来源: Zaloga, J., et al., Development of a lauric acid/albumin hybrid iron oxide nanoparticle system with improved biocompatibility. International Journal of Nanomedicine, 2014. 9: p. 4847-4866.

应用案例 2

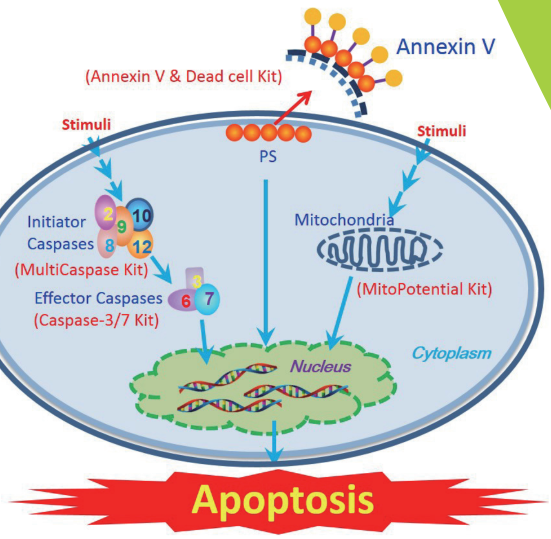
细胞毒性的重要分析指标是细胞活力。判断一种物质（化合物、小分子药物或蛋白质等）对细胞的毒性首先要观察的是其是否或诱导细胞死亡，即细胞活力的变化。以维生素C为例，研究发现，高浓度维生素C对眼癌细胞Y79 Retinoblastoma Cells具有杀伤作用。文章中，作者以眼癌常用化疗药Melphalan作为对照，使用Muse^{TM}全能细胞质控仪对经过处理的细胞进行活力标记，发现，随着浓度的升高，维生素C对Y79 Retinoblastoma Cells杀伤作用逐渐增强，并且维生素C对眼癌细胞的杀伤作用优于 Melphalan*。这一实验结果为眼癌更安全、更有效的治疗方案的提供了理论依据。



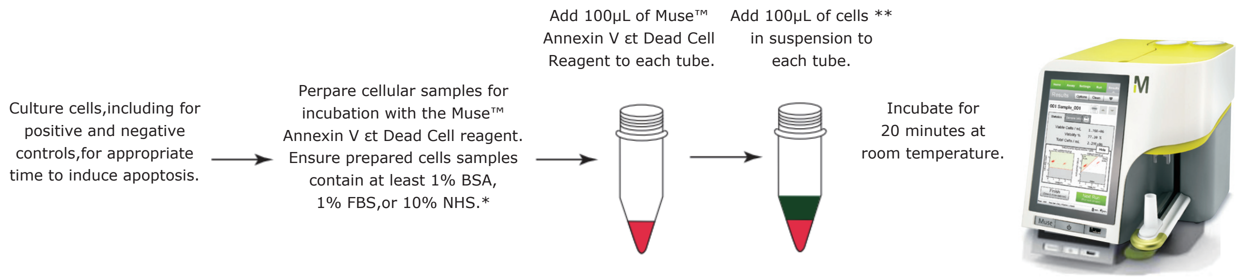
*数据来源: Mastrangelo, D., High Doses of Ascorbate Kill Y79 Retinoblastoma Cells In vitro. Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology, 2013. 04(1).

除了细胞毒性研究，细胞质控在病毒感染或者RNA转染的研究中也是非常重要的。在这一类研究中，转染/感染试剂或多或少都会对细胞已有一定杀伤作用。因此，在转染之前，活细胞需要达到一定的比例才可以保证在转染之后有足够数量的活细胞进行后续的研究。Muse^{TM}全能细胞质控仪可以快速分析细胞的比例。

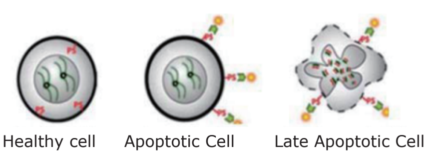
更全面的细胞凋亡解决方案



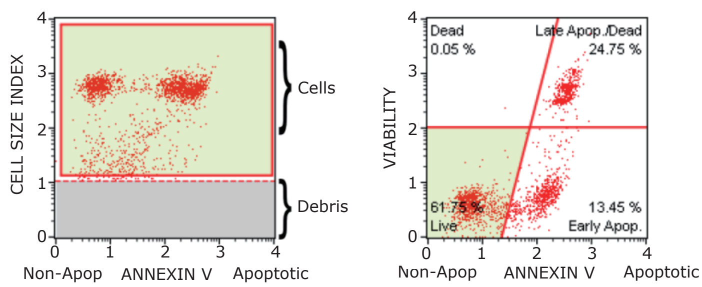
细胞凋亡是检测细胞活力及生长状态的重要指标，是细胞死亡程序中的重要一环，也是科研工作者们在基础和临床科研中常用的诊断标准。传统检测方法中，最经典的检测就是Annexin V & Dead Cell检测法。



在正常细胞中，磷脂酰丝氨酸只分布在细胞膜脂质双层的内侧，细胞发生凋亡早期，膜磷脂酰丝氨酸（PS）由脂膜内侧翻向外侧。Annexin V作为一种磷脂结合蛋白，与磷脂酰丝氨酸有高度亲和力，它通过细胞外侧暴露的磷脂酰丝氨酸与凋亡早期细胞的胞膜结合。因此Annexin V是检测细胞早期凋亡的灵敏指标。正常细胞和早期凋亡细胞的细胞膜是完整的。7-AAD是一种核酸染料，它不能透过完整的细胞膜，但在凋亡中晚期的细胞和死细胞，7-ADD能够透过细胞膜与细胞核结合呈现红色。将Annexin V与7-AAD匹配使用，可以将凋亡早期的细胞和晚期的细胞以及死细胞区分开来。基于此原理，Muse™全能细胞质控仪提供优化预混试剂盒Muse™ Annexin V & Dead Cell Kit，可以简单、快速对细胞凋亡状态进行评估。



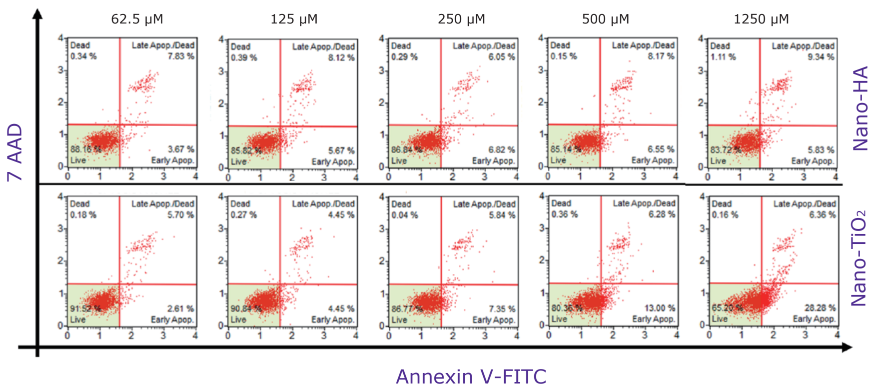
PS molecules translocate to the outer surface of the cell membrane where Annexin V can readily bind them.



Quadrant
1(UL)-dead cells
2(UR)-late apoptotic/dead cells
3(LL)-live cells
4(LR)-early apoptotic cells

应用案例 3

纳米羟基磷灰石（Nano-hydroxyapatite, Nano-HA）和纳米二氧化钛（Nano-titanium Dioxide, Nano-TiO_2）是口腔清洁产品中常见的两种纳米材料。作为每天都要用的产品，这两种纳米材料对口腔上皮细胞的毒性检测是必不可少的一环。Muse™全能细胞质控仪使用其配套的优化预混试剂盒Muse™ Annexin V & Dead Cell Kit检测发现，人口腔上皮细胞分别经过两种纳米材料24小时的处理后，高浓度（1250 μM）的Nano-TiO_2诱导的细胞凋亡的比例更高，这一结果为牙膏等口腔清洁用品中两种纳米材料的添加量以及毒性警示线提供真实的数据参考*。



*数据来源: Tay, C.Y., et al., Nano-hydroxyapatite and nano-titanium dioxide exhibit different subcellular distribution and apoptotic profile in human oral epithelium. Acs Applied Materials & Interfaces, 2014. 6 (9): p. 6248-6256.

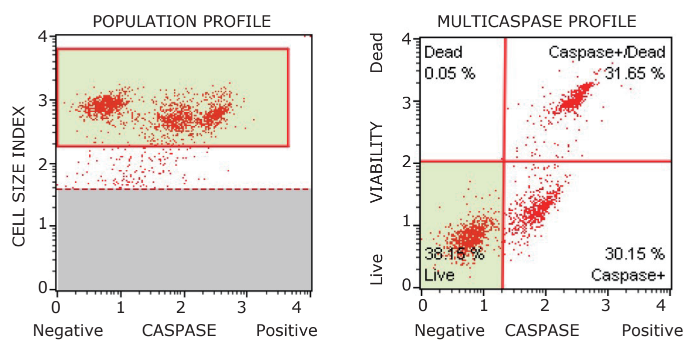
Annexin V 检测

Annexin V 检测的仅仅是细胞凋亡的表观结果。随着科学研究的不断深入，单纯的的Annexin V 方法已经无法满足科研的需要，也不再是研究细胞凋亡的唯一标准。凋亡的细胞通路研究也逐渐成熟，Muse™全能细胞质控仪针对凋亡的检测，提出更全面的解决方案。

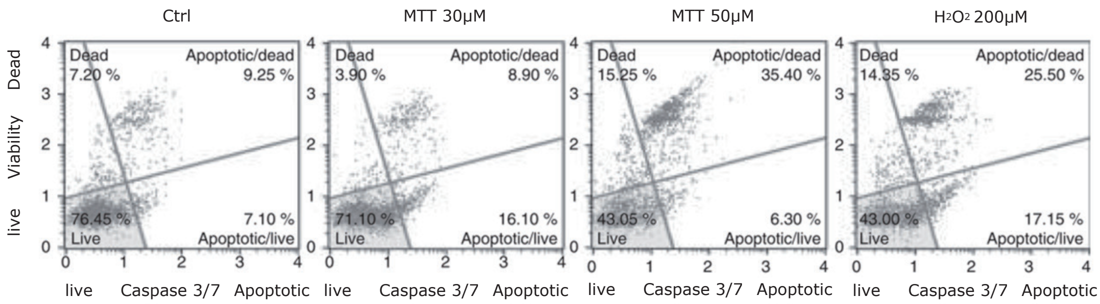
Caspase家族

凋亡最少涉及两步蛋白水解过程，其目的在于激活蛋白水解酶，进而水解细胞蛋白，最终导致细胞的裂解死亡。这一过程中涉及到的蛋白水解酶通常指的是Caspases，且这一过程中相关蛋白仅裂解而非降解。Caspase家族主要包含两类14种成员：启动型Caspases（initiator; Caspases 2, 8, 9, 10 & 12）和效应型Caspases（effector; Caspases 3, 6 & 7）。

Muse™全能细胞质控仪配套的Muse™ MultiCaspase Kit主要检测细胞总Caspases的活性（Caspases1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 9），配合DNA染料7-AAD用于检测死亡细胞；可以同时对细胞Caspases信号通路的激活情况及细胞死亡进行检测。



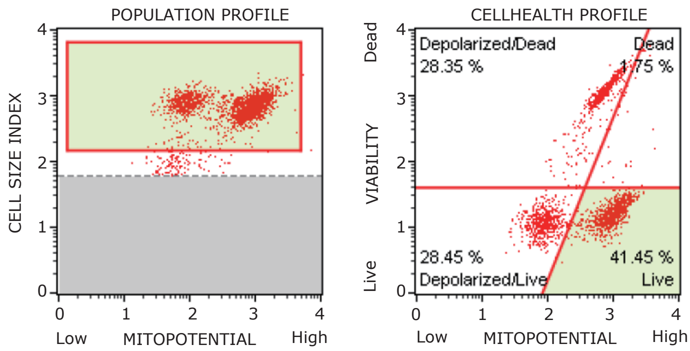
与Muse™ MultiCaspase Kit类似，Muse™全能细胞质控仪还设计了一套专门用于检测Caspase-3/7的试剂盒Muse™Caspase-3/7 Kit。通过使用Muse™ Caspase-3/7 Kit检测发现，晚期肾上腺皮质癌的一线治疗药物Mitotane是通过激活Caspase 3/7进而诱导癌细胞凋亡。



*数据来源：Poli, G., et al., Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. Endocrine Related Cancer, 2013. 20(4): p. 537-550.

线粒体膜电位

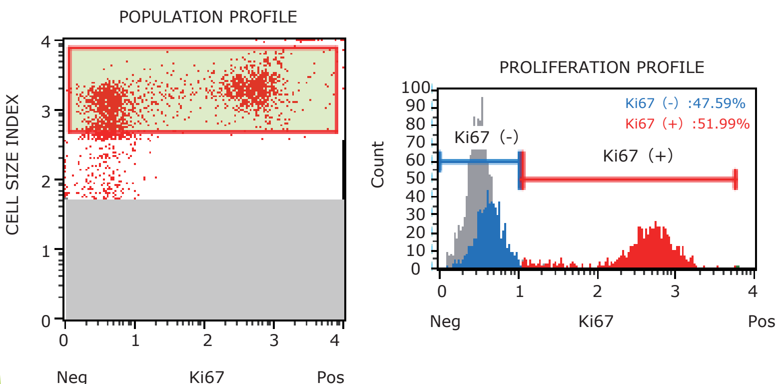
线粒体在细胞凋亡中起着重要作用。线粒体在呼吸氧化过程中，将所产生的能量以电化学势能储存于线粒体内膜，在内膜两侧造成质子及其他离子浓度的不对称分布而形成线粒体膜电位。线粒体膜电位的改变会导致线粒体内部分蛋白释放到胞浆中，这些蛋白通过与凋亡相关蛋白结合，从而诱导细胞凋亡。Muse™ MitoPotentialKit将线粒体膜电位染料和DNA染料相结合，用于检测与线粒体膜电位改变诱导的细胞凋亡。



细胞增殖

细胞实验的前提是要有足够数量的细胞以保证后续实验的正常进行，这就需要培养的细胞具有一定的增殖能力。细胞活力和凋亡检测没办法衡量细胞的增殖能力。比如，处于分化期的细胞虽然有很好的活力但是并没有增殖能力，因此这类实验还需要检测细胞的增殖水平。

所有处于增殖状态的细胞都会表达Ki67，并且且在S期表达量达到峰值，在分裂末期(anaphase & telophase)表达开始下降。而休眠期（G0期）或分化期的细胞检测不到Ki67的表达。Muse® Ki67 Proliferation Kit是根据细胞增殖的这一特点研发出专门用于检测细胞增殖的试剂盒。



细胞周期

细胞周期（cell　cycle）是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程，分为间期与分裂期两个阶段。细胞活力或者细胞凋亡发生改变将直接影响细胞的增殖。所有处于增殖状态的细胞都会表达Ki67，并且在S期表达量达到峰值，大多数细胞的增殖都是依赖于有丝分裂。因此细胞增殖发生改变，在某一定程度上预示着细胞周期的改变。

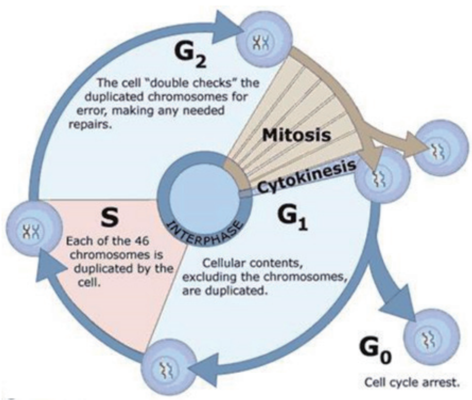
间期又分为三期、即DNA合成前期（G1期）、DNA合成期（S期）与DNA合成后期（G2期）。

- G1期(first gap)：从有丝分裂到DNA复制前的一段时期，又称合成前期，此期主要合成RNA、核糖体和蛋白质。为下阶段S期的DNA复制作好物质和能量的准备。
- S期(synthesis)：即DNA合成期，在此期，除了合成DNA外，同时还要合成组蛋白。DNA复制所需要的酶都在这一时期合成。
- G2期(second　gap)：期为DNA合成后期，是有丝分裂的准备期。在这一时期，DNA合成终止，大量合成RNA及蛋白质，包括微管蛋白和促成熟因子等。

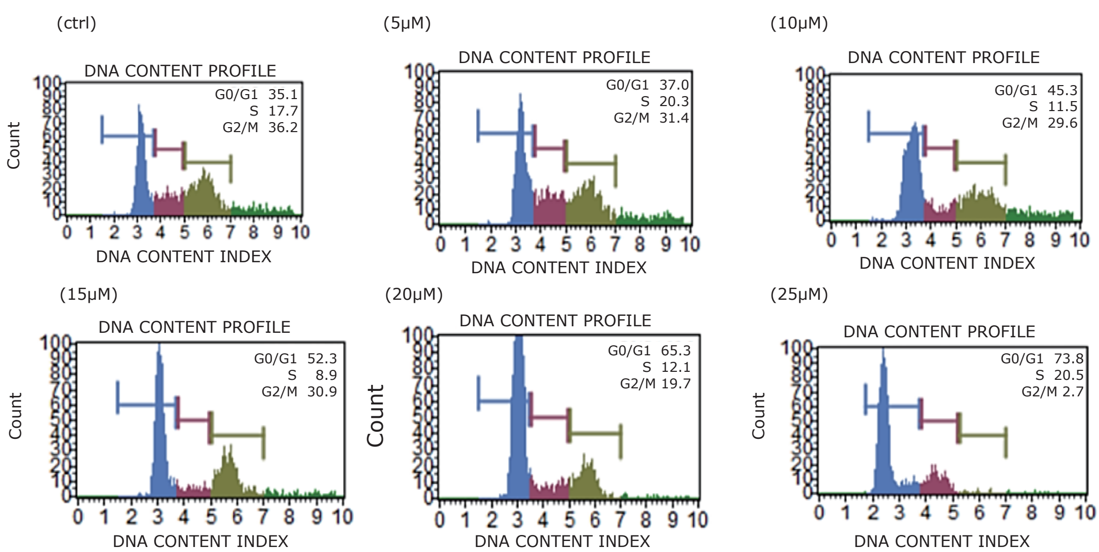
分裂期

M期：细胞分裂期。

细胞的有丝分裂(mitosis)需经前、中、后，末期，是一个连续变化过程，由一个母细胞分裂成为两个子细胞。



在抗肿瘤药物研发中，细胞周期是必不可少的检测项目之一。使用Muse™全能细胞质控仪的细胞周期检测试剂盒Muse™ Cell Cycle Kit可以快速简单的检测到抗肿瘤药物Piperlongumine抑制肿瘤细胞增殖的主要机制是使肿瘤细胞的有丝分裂停留在G0/G1期*。

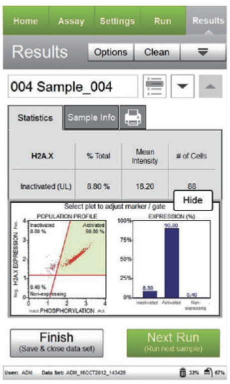


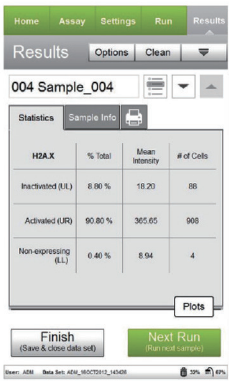
*数据来源: Shrivastava, S., et al., Piperlongumine, an alkaloid causes inhibition of PI3 K/Akt/mTOR signaling axis to induce caspase-dependent apoptosis in human triple-negative breast cancer cells. Apoptosis, 2014. 19(7): p. 1148-1164.

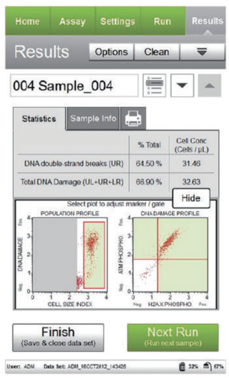
DNA损伤

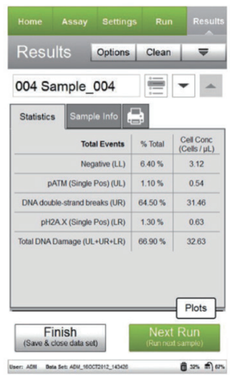
细胞活力、凋亡、增殖的变化仅仅是细胞表观特征的变化。而这些表观特征改变的背后，往往是由遗传因素引起的。因此，在细胞质控中，遗传因素的观察也是必不可少的。而衡量遗传因素最简单、最直观的方法就是检测DNA损伤。

DNA双链断裂是DNA损伤最重要的表现。当DNA双链发生断裂时，相应的信号蛋白和修复蛋白在DNA断裂处发生聚集，这一过程是由Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)蛋白调节的。因此DNA双链断裂的发生意味着ATM信号通路的激活*。一旦被激活，ATM信号通路下游组蛋白H2A.X会发生磷酸化**根据这一机制，Muse™全能细胞质控仪设计了两个用于检测DNA损伤的试剂盒：Muse™ Multi-Color DNA Damage Kit 和Muse™ H2A.X Activation Dual Detection Kit。









*数据来源: Guleria, A. and S. Chandna, ATM kinase: Much more than a DNA damage responsive protein. DNA Repair, 2016. 39: p. 1-20.

**数据来源: Zglinicki, T.v., et al., Human cell senescence as a DNA damage response. Mechanisms of Ageing and Development, 2005. 126(1): p. 111-117.

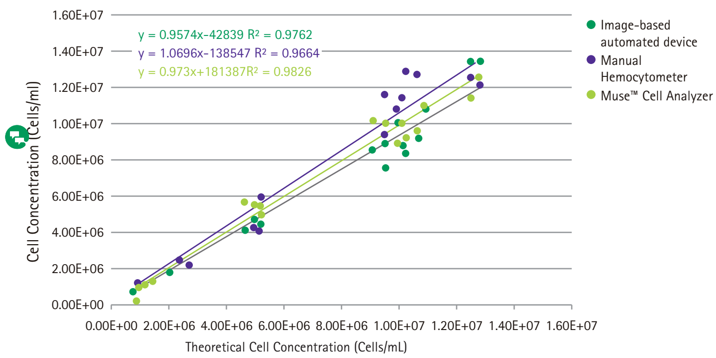
Muse™全能细胞质控仪除了通过表观特征和遗传改变对细胞的存活质量全面控制外，设计了一系列的信号通路试剂盒，方便科研工作者对"细胞质控"过程中发生改变的诱因进行全面研究。

现有的信号通路产品如下

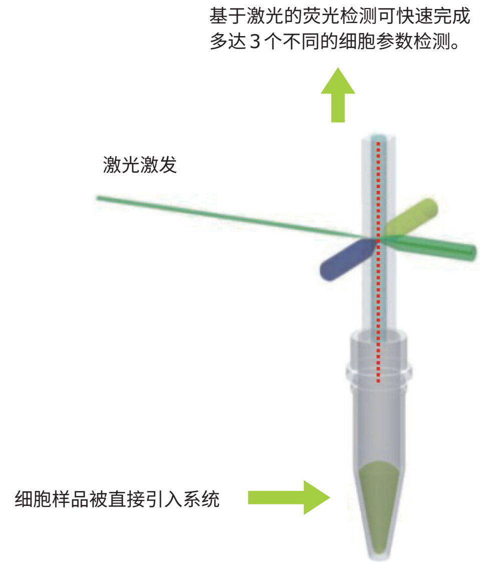
货号	产品描述	检测指标
MCH100111	MUSE OXIDATIVE STRESS KIT	ROS
MCH100112	MUSE NITRIC OXIDE KIT	NO & DNA
MCH200102	Muse™ EGFR-RTK Activation Dual Kit	pEGFR & EGFR
MCH200103	Muse™ PI3K Activation Dual Detection Kit	pAkt & Akt
MCH200104	Muse™ MAPK Activation Dual Detection Kit	pERK1/2 & ERK1/2
MCH200105	Muse™ Bcl-2 Activation Dual DetectionKit	pBlc-2 & Blc-2
MCH200107	Muse Multi Color DNA Damage Kit	pATM & pH2A.X
MCH200108	Muse PI3K/MAPK dual Activation Kit	pAkt & pERK1/2
MCH200109	Muse™ Autophagy LC3-antibody based Kit	LC3
MCH200110	Muse™ RFP-LC3 Report Autophagy Assay Kit	RFP
MCH200114	Muse™EGFR/MAPK Activation Dual Detection	pEGFR & pERK1/2

Muse™
全能细胞质控仪

Muse™全能细胞质控仪以精湛的紧凑型光路设计以及创新的专利微毛细管液流系统，带来更为精确的定量结果。



三种方法进行细胞计数后的数据进行线性回归曲线拟合，
Muse™ 得到的数据斜率最接近1



以精湛的紧凑型光路设计以及创新的专利微毛细管液流系统，带来高性能的细胞分析结果的同时，样本需要量只有传统流式技术的1/10，为您节省宝贵的科研样本。基于激光技术的荧光检测能对每个细胞进行多达3参数的分析实验，相比于细胞成像系统能提供更为丰富的定量检测结果。

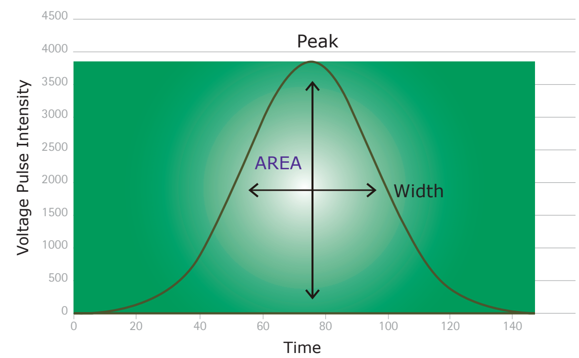
Muse™全能细胞质控仪细胞计数结果比手工血球计数法或基于细胞成像的自动计数法更为准确。多种贴壁细胞和悬浮细胞(MCF-7,K562,Hb,CHO-K1和Jurkat细胞系)采用所示三种方法进行细胞计数，结果显示，Muse™全能细胞质控仪每种方法得到的数据均进行线性回归的曲线拟合。Muse™全能细胞质控仪得到的分析数据与理论细胞浓度关联性最好，其斜率非常接近1，从而验证了，Muse™比其他两种计数方案更为准确，其结果更为精确。

细胞计数方法	细胞浓度数据精确性
	平均 %CV
基于细胞成像自动计数法	9.2%
手工血细胞计数法	6.3%
Muse™ 全能细胞质控仪	4.0%

统计三种方法对于不同细胞MCF-7,K562,Hb,CHO-K1,Jurkat计数结果计数结果的精确度差异。每份样本取3次重复。

高灵敏检测的基础

细胞发射的荧光信号被记录为电压脉冲，如图所示。脉冲的宽度与高度与每个细胞荧光强度成正比，从而对标记细胞的荧光表达进行定量测量。



Muse™全能细胞质控仪的出色特征：

- 细胞分析结果准确可靠，让您更快更准确地对实验进行决策。
- 采用创新触控式操作模式，在愉悦操作体验的同时，大大提高用户的研究效率。
- 配备全面的预置实验方案，以及高品质预包装试剂盒，无需复杂实验参数设定，用户即可轻松把握常规流式实验。
- 得益于精湛的紧凑型光路设计，在保证科学仪器严谨度和高性能的同时，开创艺术级美学气质的机身设计，让您的实验室与众不同。
- 超前的开发理念，卓越的仪器性能，跨界的价格定位，让Muse™ 成为业界瞩目的焦点。
- 荣获全球顶尖产品设计大奖之一：2012 年度德国红点设计大奖。

订购信息

货号	产品描述
0500-3120	Muse Flow Cell
4200-0140	Guava® Instrument Cleaning Fluid (ICF) (100 mL)
MCH100101	Muse Performance Check Kit
MCH100102	Muse Count & Viability Kit (100 tests)
MCH100104	Muse Count & Viability Reagent (200x)
MCH100105	Muse Annexin V & Dead Cell Kit
MCH100106	Muse Cell Cycle Kit
MCH100107	Muse Cell Dispersal Reagent
MCH100108	Muse Caspase-3/7 Kit
MCH100109	Muse MultiCaspase Kit
MCH100110	Muse MitoPotential Kit
MCH100111	MUSE OXIDATIVE STRESS KIT
MCH100112	MUSE NITRIC OXIDE KIT
MCH100114	Muse Ki67 Proliferation Kit
MCH200101	Muse™ H2A.X Activation Dual Detect Kit
MCH200102	Muse™ EGFR-RTK Activation Dual Kit
MCH200103	Muse™ PI3K Activation Dual Detection Kit
MCH200104	Muse™ MAPK Activation Dual Detection Kit
MCH200105	Muse™ Bcl-2 Activation Dual DetectionKit
MCH200107	Muse Multi Color DNA Damage Kit
MCH200108	Muse PI3/MAPK dual Activation Kit
MCH200109	Muse™ Autophagy LC3-antibody based Kit
MCH200110	Muse™ RFP-LC3 Report Autophagy Assay Kit
MCH200114	Muse™EGFR/MAPK Activation Dual Detection
MCH600103	Muse Count&Viability Reagent (600 tests)
MIM100101	Muse™ Human CD4 T Cell Kit
MIM100102	Muse™ Human CD8 T Cell Kit
MIM100103	Muse™ Human B Cell Kit
MIM100104	Muse™ Human Lymphocyte CD69 Kit
MIM100105	Muse™ Human Lymphocyte CD25 Kit

Amnis®
量化成像分析流式细胞仪

SMC™ Erenna®
单分子免疫检测平台

Guava® easyCyte系列
微毛细管细胞分析平台

Muse™ 智能触控细胞分析仪

上海
上海市浦东新区张江高科
晨晖路88号二号楼2楼
电话：(021)20338288
传真：(021)50803042
邮编：201203

北京
北京市朝阳区曙光西里甲5号
凤凰置地广场A座写字楼18层
电话：(010)59898600
传真：(010)57623560
邮编：100035

广州
广州市黄埔大道西638号
富力科讯大厦803A室
电话：(020) 37883048
传真：(020) 37883072
邮编：510627

成都
成都市锦江区东大街芷泉街
东方广场C座11楼7号
电话：(028)85288550
传真：(028)85288553
邮编：610061

更多详情，敬请登陆：www.merckmillipore.com　技术服务电话：400 889 1988　中国技术服务中心：asiatechserv@merckgroup.com

BIMuseCellV02