MetaSystems白皮书

Metafer软件在遗传毒理学检测中的应用

WHITE PAPER

遗传毒理学开始越来越广泛地采用自动化图像分析，以提高监管测试环境中的效率、标准化和文档记录。Metafer软件平台已成为该领域广泛采用的解决方案。

对已发表的遗传毒理学工作流程的回顾显示，Metafer已在制药行业、合同研究组织（CRO）以及公共部门机构的GLP(良好实验规范)实验室中被常规使用，这说明它在高标准的监管环境中得到广泛认可。

MetaSystems

临床前研究中的遗传毒理学

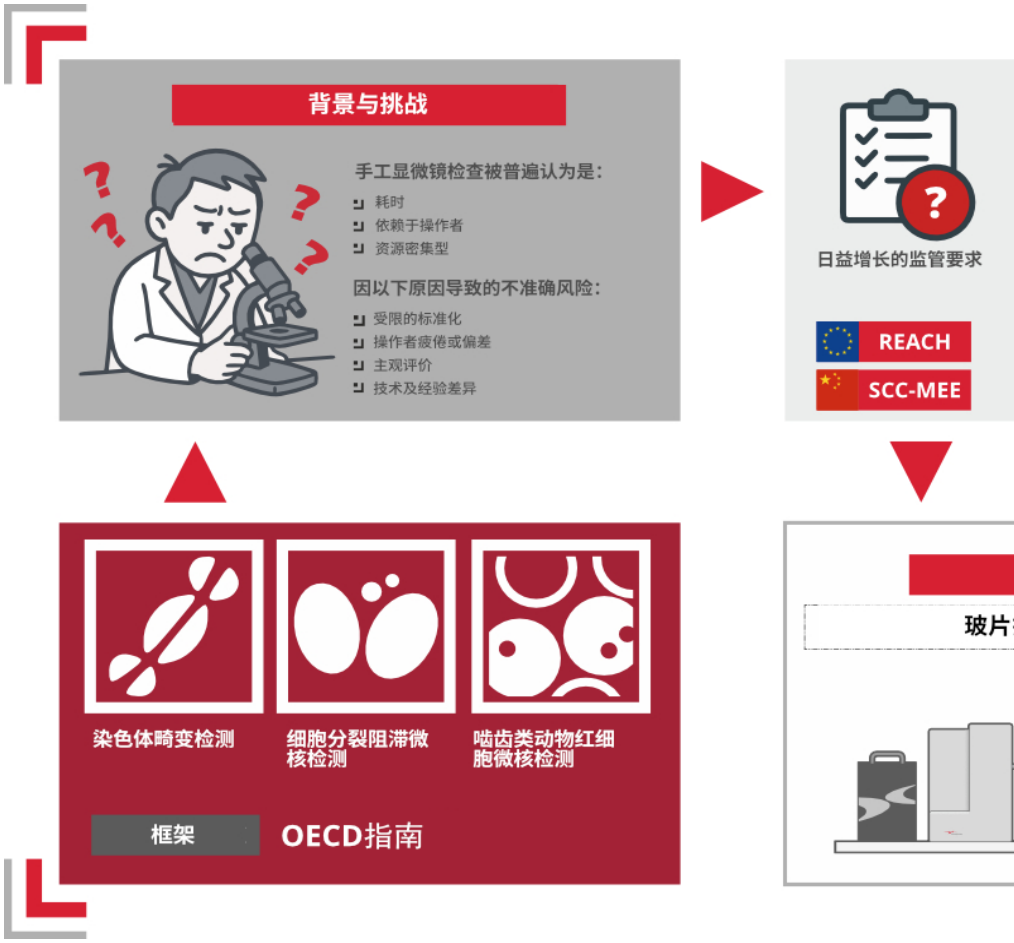
遗传毒理学分析旨在检测可能导致突变、癌症或遗传性疾病的DNA和染色体损伤。监管指南（包括欧洲的REACH、美国的FDA/EPA、中国的SCC-MEE、韩国的K-REACH等）强制要求使用以下方法进行遗传毒理学分析，例如：

- 染色体畸变（CA）检测
- 细胞分裂阻滞微核（MN）检测
- 啮齿类动物红细胞微核检测

目前普遍认为，用传统的手动显微镜分析这些终点指标，耗时、耗费人工、资源密集，尤其是在需要大剂量范围和重复性研究的情况下。此外，当遗传毒理学检测在显微镜下进行人工分析时，由于数据分析缺乏标准化、操作人员疲劳、偏差、主观判断、个人经验差异等因素而产生的误差，这一直是遗传毒理学人工分析的主要隐患。

临床前遗传毒理学检测正经历一场结构性转变，这主要是受到了日益严格的监管要求、时间压力以及对可重复且高质量数据需求的推动。经合组织（OECD）的遗传毒性测试指南强调了严谨稳健的研究设计、可重复性以及清晰的文件记录。

Metafer扫描平台软件已在多项同行评审研究中得到验证，并在GLP实验室中常规使用。它提供标准化、可追溯的基于图像的分析方式，支持在符合OECD要求的遗传毒理学试验中生成可重现的数据。因此，它被视为制药公司、合同研究组织（CRO）和化学安全实验室的重要战略工具。

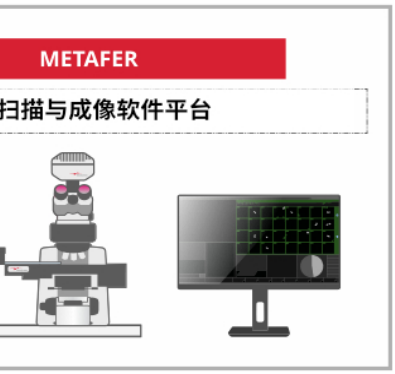


MetaSystems

BENEFITS OF AUTOMATION WITH METAFER

- ✓ 标准化的图像分析*
- ✓ 用户确认的工作流程
- ✓ 专家审核并确认*
- ✓ 可追溯性及文档记录*
- ✓ GLP就绪*
- ✓ OECD合规*

* 在Metafer用户的多项同行评议研究中得到确认（见正文）。



METAFER

应用自动化成像技术改善制药、合同研究组织（CRO）和化学品生产商的工作流程。

染色体畸变试验

体外染色体畸变（CA）试验是根据OECD检测指南473定义的一种标准监管检测方法，用于检测哺乳动物细胞结构性染色体损伤。它被广泛用于药物和化学品的安全分析中，以识别测试物质引起的致染色体断裂效应。

该试验的核心方法学要求是识别和分析具有足够质量和数量的中期染色体铺片，以确保统计的可靠性。在传统的工作流程中，该过程高度依赖人工扫描和显微镜镜检，既耗时又费力，且容受操作人员差异的影响。

以上限制，促使现代遗传毒理学逐渐转向使用自动化中期检测和图像采集系统。

引用来源

在Covance实验室SAS[……]，Metafer平台已完全被验证[……]，可用于染色体畸变分析，自动分析有丝分裂指数，可以通过用户交互界面手工检取染色体畸变。

引用自: Finot等人, 2011

核心结论

综上所述，本页所引用的出版物表明，Metafer已发展成为一个经过验证的半自动化染色体畸变检测平台，能够减轻中期细胞搜索负担，改进文档记录，确保即便分类结果依然由人工专家主导。

Metafer验证研究及其在GLP实验室中的使用

来自法国Covance实验室的Finot等人（2011），报告了Metafer软件的早期验证研究。他们使用该软件支持对人类淋巴细胞进行染色体畸变试验，并以自动化方式测定有丝分裂指数。作者强调使用了基于Metafer数字图像的畸变分析，从而可以通过存档的数字化中期图像进行细胞遗传学分析，无需直接进行手动显微镜观察。

随后，该团队及其合作者发表了进一步的研究，将这种半自动的、基于图像的方法应用于染色体畸变分析，以分析对羟基苯甲酸乙酯的遗传毒性。(Finot等人, 2017)

Registre和Proudlock（2016）在其关于体外染色体畸变试验的著作章节中证实了这些发现，并指出自动化成像系统有效地缩短了常规染色体畸变检测中的玻片扫描和中期搜索时间。他们明确承认自动化中期发现和图像采集是经合组织（OECD）合规检测中适当的辅助工具，前提是最终的畸变识别与分类仍需由经过训练的细胞遗传学家负责。

在实际应用中，Römer等人（2015）证明Metafer可作为半自动系统集成到符合经合组织（OECD）标准的体外染色体畸变试验中，用于中期检测、定位和检索。专家对染色体畸变进行人工分析，同时自动化显著减少了工作量和数据的偏移。该研究提供了明确证据，表明Metafer支持的染色体畸变分析适用于根据经合组织检测指南473进行的遗传毒理学研究。

MetaSystems

Metafer 4
MSearch

细胞分裂阻滞微核检测

细胞分裂阻滞微核检测（也称为体外微核检测）是用于检测致染色体断裂和致非整倍体机制的一个核心监管检测方法。根据OECD检测指南487的定义，该检测通过量化间期细胞中的微核，作为哺乳动物细胞中染色体损伤或染色体分离异常的指标。

OECD检测指南487最初于2010年通过，2014年修订，并于2023年7月最新修正，目前被广泛接受用于REACH、FDA/EPA及其他安全指南框架下的监管提交。

Metafer验证研究及其在GLP实验室中的使用

Finot等人（2011）也使用Metafer系统分析了单核L5178Y细胞和双核人淋巴细胞。在他们的结论中，作者强调自动化分析使得实验室可以一次分析更多的细胞，从而提高了生成数据的统计功效和稳健性。

随后，来自英国Swansea大学的Seager等人（2014）分析并验证了Metafer软件在体外哺乳动物细胞微核检测中的应用。该研究表明，在标准化的玻片制备、优化的分类器及有限的专家审核的支持下，Metafer提供了与传统手工显微镜检测相媲美的可靠、可重复且生物相关的结果，同时有效地提高了通量、统计功效和操作效率。结果表明：

- 自动和手工分析产生了高度相关的剂量-反应关系（R^2最高达0.99，具体取决于化合物）
- 基准剂量（BMD）和下限置信区间（BMDL）的估计值在不同分析方法下高度一致
- 每张玻片的分析时间从约45分钟（人工）缩短到约15分钟（半自动），效率提高了约3倍

在对这项研究的致编辑函中，加拿大卫生部的Maertens和White（2015）补充了使用Metafer作为分析自动化工具，在相同研究设置下进行自动化的增殖指数分析（CBPI）的相关信息。

同样来自Swansea大学的Verma等人（2017）对Metafer图像分析平台进行了全面分析，使用暴露于参考遗传毒素的人类淋巴母细胞系TK6细胞，比较了Metafer与人工分析以及基于流式细胞术的方法上所进行的结果。主要发现包括：

- Metafer和人工分析之间的剂量-反应关系相当
- 可靠地检测染色体致裂原（甲基甲磺酸）、致非整倍体物（卡苯达唑）以及弱致癌性基因毒性物质（赭曲霉毒素A）
- 高重复性适合基准剂量建模

在一项特别强调Metafer在体外微核检测中的应用、验证及作用的研究中，来自英国阿斯利康公司的Doherty等人（2016）从制药内部终端用户的角度出发，提供了一个全面的、面向监管机构的概述，并提供了关于手动、半自动（基于图像分析）以及流式细胞术分析方法的详细指导。在此框架内，该书章节明确认可并实际验证了Metafer图像分析平台软件作为半自动微核分析的强大工具。

MetaSystems

引用来源

总之，半自动Metafer系统为一系列人类细胞系的体外细胞分裂阻滞微核（CBMN）检测提供了可靠、准确和高效的分析方法。

引用自: Seager等人., 2014

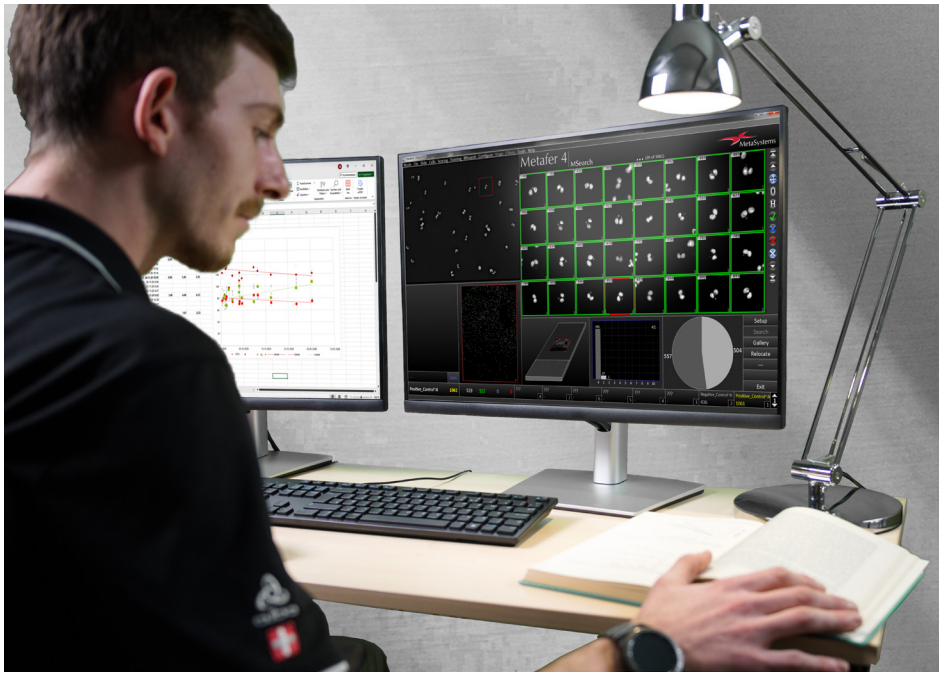
核心结论

综上所述，此研究证明，利用Metafer进行基于图像分析的微核分析已从验证阶段发展为常规使用阶段，不仅支持了监管提交，同时提高了通量并实现了定量分析。

在符合OECD标准和GLP实验室的常规应用

这些独立的验证报告呈现了一致的结论：Metafer在合规、高通量和定量风险分析界面操作的实验室中被反复选中、分析和保留使用。自动化图像分析的优势在需要遵守经合组织（OECD）指南并在良好实验室规范（GLP）条件执行的研究中尤为明显。随着Metafer作为遗传毒理学中微核试验标准化可靠工具的认可度不断提高，该软件的应用范围已超越药物开发的临床前测试阶段。其用途已扩展至合同研究组织（CRO）以及工业和特种化学品制造商，这些领域需要稳健、可重复且符合监管要求的遗传毒性数据。

此外，尚有许多更新的研究未在上文详述，德国Reemtsma（Wieczorek等，2020）、比利时Sciensano（Sanders等，2025）以及德国Eurofins（Laux等，2026）的研究表明了Metafer在监管及公共部门遗传毒理学实验室中已得到常规且符合GLP标准的应用。



啮齿动物红细胞微核试验

体内啮齿类动物红细胞微核检测是遗传毒理学中的一种重要的检测方法，用于检测致染色体断裂剂（染色体断裂）或致非整倍体诱导剂（染色体分离异常）在活体生物中引起的染色体损伤。在该试验中，将啮齿类动物（通常是大鼠或小鼠）暴露于一种测试物质后，检查骨髓或外周血中的未成熟红细胞（多色红细胞；PCE）是否存在微核。由于红细胞在成熟过程中会排出其主细胞核，因此任何残留的微核都很容易被观察到，使该检测方法既灵敏又具有生物学相关性。该方法可对体外观察到的遗传毒性效应提供体内证实，并考虑到了吸收、分布、代谢和排泄过程。该检测已是国际标准化的，按照OECD检测指南474常规进行，是欧盟、日本、美国及其他国家药品和化学品安全评价框架及监管计划的核心组成部分。

基于Metafer的自动化分析在体内微核检测中的应用

在2016年的一项研究中，Zeller等人（罗氏制药，瑞士）使用甲基磺酸甲酯（MMS）（一种特征明确的直接作用的烷化剂）在大鼠内进行了一项全面的多终点体内遗传毒性研究。作为该项研究的一部分，骨髓微核检测是用冲洗过、处理后的股骨骨髓，并经细胞离心涂片到玻片上进行的。固定后，用改良的May-Grünwald-Giemsa染色玻片。使用Metafer软件对多色红细胞（PCE）中的微核进行分析，对每只动物能自动分析4000个PCE，符合监管要求。在他们的研究中，Metafer分析的骨髓微核检测结果对生物学结论（MMS的致染色体断裂性优势）和方法学建议（基于比率的临界效应量；CES）都起到了关键作用。

Lovell等人（2019）基于欧洲和北美多家经验丰富的监管检测实验室的数据，对大鼠体内微核试验的历史阴性对照数据进行了大规模多实验室分析，将这项研究验证结果扩展至评价实验室间的可重复性。该数据集通过国际遗传毒理学工作组收集，包含来自制药行业、合同研究组织（CRO）及学术实验室的数据，为背景微核频率提供了一个可靠的参考范围。

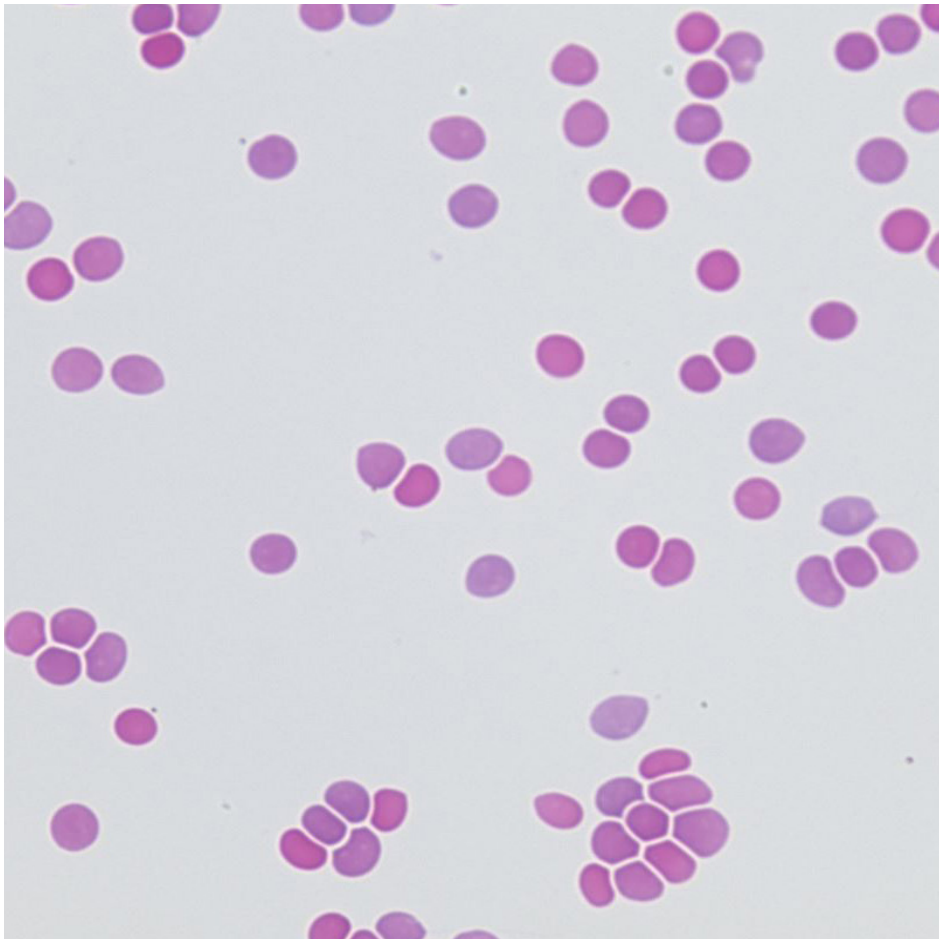
在多实验室数据集中，其中的一个参与的实验室研究（在发文中称为“实验室G”）是在传统玻片制备后，使用Metafer软件对玻片进行自动化分析。采用这种自动化方法生成的微核频率落在所有参与实验室观察到的整体历史阴性对照范围内，并被无条件地纳入汇总统计分析。未发现可归因于分析方法的系统差异，基于Metafer的实验室结果在幅值和变异性方面与手动显微镜检查或流式细胞术分析获得的数据具有可比性，支持了自动化图像分析对体内微核检测的适用性。重要的是，将Metafer生成的数据无条件地纳入跨国历史对照数据集，体现了监管在自动化分析上的关键信心。。

MetaSystems

核心结论

此处的研究表明，Metafer自动化图像分析平台能够完全符合经合组织（OECD）检测指南474的体内微核检测，并能提供科学上可靠、可重复以及符合监管要求的结果。

在不同的实验室设置、测试物质和暴露范例中，基于Metafer的分析已被证明能够可靠地检测染色体畸变效应，生成与历史对照数据一致的背景频率，并支持有生物学意义的解释。这些发现强调了自动化显微技术的价值，它是一种成熟且经过验证的方法，在提升检测通量和标准化的同时，仍能保持监管遗传毒性分析所需的灵敏度和完整性。



在一项韩国-日本合作的动物生物分析研究中，Kim等人（2026）分析了长期暴露于手机射频（RF）辐射是否具有致癌或致遗传毒性。这项研究的动机源于文献中相互矛盾的研究结果，特别是美国国家毒理学计划（NTP）和Ramazzini研究所报告，这些报告表明射频与啮齿动物肿瘤有关。

在该研究的遗传毒性部分，作者使用了在韩国大田的韩国毒理研究所（KIT）实施的基于Metafer的自动化分析系统。他们使用了Harlan Sprague–Dawley大鼠，这些大鼠暴露于900MHz的CDMA调制射频信号，全身比吸收率（SAR）为4W/kg，相当于国际人类安全指南中所采用的参考暴露水平。在他们的研究设置中，Metafer用于对至少4000个多色红细胞（PCE）和正色红细胞（NCE）进行分析，以检测并计数微核多色红细胞（MNPCE），并在随机编码的标准化样本中计算PCE/NCE比率。尽管他们报告称，暴露于射频的动物在MNPCE频率上没有显示出统计学上的显著增加，但EMS阳性对照组显示出微核的明显、统计学上的显著增加，证实基于Metafer的工作流程对致染色体断裂效应检测是敏感的。

该研究表明，基于Metafer的分析方法在具有挑战性的暴露条件下仍能保持检测灵敏度，并能正确区分阴性结果与经确认的阳性对照。

总结和监管背景

全面遗传毒理学检测的证据基础

本文综述的文献表明，Metafer自动成像软件平台已在监管安全分析中广泛使用的首要遗传毒理学检测上得到了充分分析，包括体外染色体畸变试验、体外微核试验以及体内哺乳动物红细胞微核试验。在这些应用上，Metafer支持的图像分析始终能产生与传统手动显微镜获得的终点频率、剂量-反应关系和统计解释相当的结果。

这些发现已在多种细胞类型、物种、测试物质和实验室条件下得到报道，表明其性能在不同实验环境中均表现稳健，而非依赖于个别研究条件。

自动化在已建立的方法中的作用

在各种检测类型中，Metafer作为现有检测框架中的一种辅助工具而非完全自主的分析系统。玻片扫描、图像采集、自动化目标检测和初步分类有效减少了手动工作量，而专家审核仍然负责生物学解释和最终终点确认。

该整合方案保持了与指南分析在方法学上的连续性，确保自动化在不改变遗传毒性分析基本科学原理的前提下，提高效率和一致性。

数据质量、可重复性和可追溯性

在所综述的研究中，一个反复出现的优势是通过数字图像存档实现数据的标准化和可追溯性的提高。基于图像的文档允许对分析决策进行审计、重审和跨研究比较，从而提高了受监管测试环境的透明度。

此外，由于Metafer可以在相同时间内对更多细胞进行分析，所以提高了统计效率，并支持了诸如基准剂量建模等定量分析。将自动图像分析数据纳入多实验室的历史对照数据集，进一步证明了分析方法不存在系统性偏差。

在当代遗传毒理学实践中的定位

总的来说，这些证据表明Metafer是一个成熟的图像采集和分析系统，通过提高效率、一致性和文档记录来辅助遗传毒理学实践。其使用反映了安全分析中更广泛的数字化和标准化趋势，同时保持了与既定的分析设计和专家驱动的分析结果的一致性。

结语

总之，基于Metafer的图像分析是对传统遗传毒理学方法学技术方面上的良好拓展。在经过验证的工作流程中实施，并得到适当的专家监督支持时，可以在不改变指南检测方法的科学性或解释性基础的前提下，实现数据的可重复生成、增强的可追溯性以及高效的研究执行。

参考文献

01. Doherty, A., Bryce, S. M., and Bemis, J. C. (2016). The in vitro micronucleus assay. In Genetic Toxicology Testing. Elsevier, Amsterdam. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800764-8.00006-9

02. Finot, E., Bichet, N., Essahli, A., and Paillard, F. (2011). Metafer image analysis platform: A useful tool for chromosome damage assessment in genetic toxicology. Toxicology Letters, 205(Suppl.), S104. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.05.376

03. Finot, F., Kaddour, A., Morat, L., *et al*. (2017). Genotoxic risk of ethyl-paraben could be related to telomere shortening. Journal of Applied Toxicology, 37(6), 758–771. https://doi.org/10.1002/jat.3425

04. Kim, H. S., Han, K. H., Kim, Y. B., *et al*. (2026). International collaborative animal study of carcinogenicity and genotoxicity of mobile phone radiofrequency radiation. Toxicological Sciences, 209(3), kfag001. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfag001

05. Laux, R., Avellaneda, T., Colon Bolea, P., *et al*. (2026). In vitro assessment of genotoxic potential of in-shell nut ingredients according to OECD TG 471 and 487. European Journal of Nutrition & Food Safety, 18(3), 208–225. https://doi.org/10.9734/ejnfs/2026/v18i31988

06. Lovell, D. P., Fellows, M., Saul, J., *et al*. (2019). Analysis of historical negative control data from the rat in vivo micronucleus assay. Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 849, 503086. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.503086

07. Maertens, R. M., and White, P. A. (2015). RE: Recommendations, evaluation and validation of a semi-automated scoring protocol for micronucleus testing. Mutagenesis, 30(2), 311–312. https://doi.org/10.1093/mutage/geu066

08. Registre, M., and Proudlock, S. (2016). The in vitro chromosome aberration test. In Genetic Toxicology Testing. Elsevier, Amsterdam. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800764-8.00007-0

09. Römer, E., Zenzen, V., Conroy, L. L., *et al*. (2015). Automation of the in vitro micronucleus and chromosome aberration assay for genotoxicity assessment of cigarette smoke. Toxicology Mechanisms and Methods, 25(4), 320–333. https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1037413

10. Sanders, J., Anthonissen, R., Johnson, G. E., Vanhaecke, T., and Mertens, B. (2025). Benchmark concentration-based evaluation of combined genotoxic compounds in TK6 cells. Archives of Toxicology, 99(4), 1581–1589. https://doi.org/10.1007/s00204-025-03971-y

11. Seager, A. L., Shah, U. K., Brusehafer, K., *et al*. (2014). Recommendations, evaluation and validation of a semi-automated scoring protocol for micronucleus testing. Mutagenesis, 29(3), 155–164. https://doi.org/10.1093/mutage/geu008

12. Verma, J. R., Rees, B. J., Wilde, E. C., *et al*. (2017). Evaluation of automated MicroFlow® and Metafer™ platforms for high-throughput micronucleus scoring. Archives of Toxicology, 91(7), 2689–2698. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1903-8

13. Wieczorek, R., Phillips, G., Czekala, L., *et al*. (2020). Comparative in vitro toxicity assessment of electronic vaping products and cigarette smoke. Toxicology in Vitro, 66, 104866. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104866

14. Zeller, A., Tang, L., Dertinger, S. D., *et al*. (2016). A proposal for a novel rationale for critical effect size based on a multi-endpoint in vivo study with methyl methanesulfonate. Mutagenesis, 31(3), 239–253. https://doi.org/10.1093/mutage/gev077

关于MetaSystems

40年以来，MetaSystems一直致力于为医疗和生物技术领域开发基于自动化显微成像的新型解决方案。我们的总部位于德国西南部，靠近海德堡。

我们是一家全球性公司，拥有一支在德国以及北美、南美、欧洲、印度、中国和日本的子公司中工作的国际团队。我们的客户遍布全球100多个国家的研究机构、医院和大学。

我们始终与用户联系紧密，不断开发产品，将创新与传统相结合。我们将先进的工作流程管理以及人工智能应用到解决方案中，这些现代化的方法，使得我们在许多领域均处于国际领先地位。。

MetaSystems软件在提供其他功能的同时，还提供了辅助用户进行图像处理的功能。这些包括，但不限于，为模式识别的机器和深度学习算法的使用。在这一过程中所产生的结果输出信息应被视为是初步建议，并且在任何情况 下都必须由训练有素的专家对之进行审核和评价。

MetaSystems为已在使用标准Metafer平台功能的客户实验室中被成功实施的应用工作流程提供了定制软件包。预期它们也可以在使用类似的工作流程和样品玻片制备程序的其他客户实验室中被实施。如果客户购买了一个定制软件包，MetaSystems产品专家将根据他们在其他类似应用案例中的经验，通过依客户实验室需要对Metafer软件配　置进行调整来进行支持。解决方案的性能将取决于客户样品玻片的质量和用户的专业知识，MetaSystems不会指定或保证任何性能参数。临床使用解决方案的确认由客户实验室自行负责。

世界各地办事处

欧洲

德国， 阿尔特吕斯海姆
info@metasystems-international.com

意大利， 米兰
info@metasystems-italy.com

美洲

美国， 梅德福
info@metasystems.org

阿根廷， 布宜诺斯艾利斯
info@metasystems-latam.com

亚洲

中国， 香港
info@metasystems-asia.com

中国， 泰州
info@metasystems-china.com

印度， 班加罗尔
info@metasystems-india.com

日本， 东京
info@metasystems-japan.com

联系我们

或
MetaSystems
当地办公室
metasystems-international.com

"码"上关注
美达思医疗
官方微信

MetaSystems Hard & Software GmbH
Robert-Bosch-Str. 6
68804 Altlussheim | Germany

© 2026 by MetaSystems
Document No. WPC-MS-Toxicology-CN-2026-04-01