

胃癌手术治疗前后血清蛋白质谱变异性研究

任宏, 杜宁, 张靖, 姚佳, 石景森

■背景资料

胃癌是一种恶性程度高、发展迅速的临床常见恶性肿瘤。迄今为止尚未发现特异性标志物, 胃癌的诊断和治疗是目前肿瘤研究领域的一个焦点。

任宏, 杜宁, 张靖, 姚佳, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科 陕西省西安市 710061

石景森, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科研究室 陕西省西安市 710061

作者贡献分布: 任宏与杜宁对此文所作贡献均等, 此课题由任宏, 杜宁, 张靖, 姚佳, 石景森设计, 研究过程由张靖, 姚佳操作完成, 数据分析由任宏, 杜宁完成, 本论文写作由任宏, 杜宁, 石景森完成。

通讯作者: 石景森, 710061, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科研究室. lightingboy532@163.com

电话: 029-85323527

收稿日期: 2007-09-28 修回日期: 2007-12-21

Variabilities of serum proteomic spectra in patients with gastric cancer before and after operation

Hong Ren, Ning Du, Jing Zhang, Jia Yao, Jing-Sen Shi

Hong Ren, Ning Du, Jing Zhang, Jia Yao, Department of Oncosurgery, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Jing-Sen Shi, Liver and Gall Surgery Laboratory, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Dr Jing-Sen Shi, Liver and Gall Surgery Laboratory, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. lightingboy532@163.com

Received: 2007-09-28 Revised: 2007-12-21

Abstract

AIM: To study the variabilities of serum proteomic spectra in patients with gastric cancer before and after operation in order to detect specific protein markers that can be used in the rapid diagnosis of gastric cancer.

METHODS: Proteomic spectra of 46 serum samples from patients with gastric cancer before and after operation and 40 from normal individuals were generated by IMAC-Cu protein chip and surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS).

RESULTS: Fourteen differentially expressed proteins in serum were screened by analysis of proteomic spectra in preoperative patients and normal individuals. We obtained 4 proteins (heat

shock protein 27, glucose-regulated protein, prohibitin, protein disulfide isomerase A3) as markers able to classify gastric cancer patients and normal individuals. The sensitivity and specificity of these markers were 95.7% and 92.5%, respectively. The proteins over-expressed in serum of preoperative patients were obviously down-regulated.

CONCLUSION: Specific proteinic markers of gastric cancer can be detected in serum and used both in the rapid diagnosis of gastric cancer and in the judgment of prognosis. SELDI-TOF-MS is a useful tool for the detection and identification of new protein markers in serum.

Key Words: Gastric cancer; Proteome; Surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry protein chip technology; Specific marker

Ren H, Du N, Zhang J, Yao J, Shi JS. Variabilities of serum proteomic spectra in patients with gastric cancer before and after operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(3): 314-318

摘要

目的: 观察胃癌手术前后血清蛋白质谱的变化, 从而筛选能够快速诊断胃癌的特异性蛋白标志物。

方法: 选用IMAC-Cu蛋白质芯片和表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白质芯片技术, 对46例胃癌患者和40名正常人的血清蛋白质谱进行分析。

结果: 通过对胃癌术前血清与正常人血清蛋白质谱分析发现共有14个蛋白质表达量有明显差异。并获得以热休克蛋白27、葡萄糖调节蛋白、抑制素、蛋白质二硫化物异构酶A3这4个蛋白质所组成的模板, 可将胃癌与正常人正确分组, 利用该模板建立胃癌诊断的分类树模型, 此分类树具有两层三个叶结点, 诊断胃癌的灵敏度可达95.7%, 特异性可达92.5%, 术后血清蛋白质谱中, 原表达上调的蛋白质明显下调。

■同行评价者

曹志成, 院士, 香港九龙尖沙咀伊利沙伯医院临床肿瘤科; 熊斌, 教授, 武汉大学中南医院肿瘤科

结论:血清中可以筛选到快速诊断胃癌的特异性蛋白标志物,并可用以预后的判断。SELDI-TOF-MS蛋白质芯片技术为建立蛋白质模板用以诊断胃癌提供了可靠的技术平台。

关键词:胃癌;蛋白质组;表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱蛋白质芯片技术;特异性标志物

任宏,杜宁,张靖,姚佳,石景森.胃癌手术治疗前后血清蛋白质谱变异性研究.世界华人消化杂志 2008;16(3):314-318
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/314.asp>

0 引言

胃癌是一种恶性程度高、发展迅速的临床常见恶性肿瘤。我国每年约16万人死于胃癌^[1],其已严重威胁我国人民生命健康。目前临床胃癌的诊断方法多是物理诊断和组织细胞学诊断,这些方法往往只能发现中期病例,并且操作复杂,确诊所需时间太长,而只能靠生物化学方法检测胃癌发生过程中表达的特异性蛋白标志物达到快速诊断的目的。但是至今没有一种标志物对胃癌是完全特异性的,仅靠单一指标诊断,灵敏度不高,特异性不强。因此,探索和建立一种简单、快速、敏感性高和特异性强的胃癌快速诊断技术已经成为临床医学上的迫切需要。

我们利用表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白质芯片技术对胃癌患者手术前后血清蛋白质谱的变化进行分析对比,旨在筛选可用于临床胃癌快速诊断和预后判断的特异性标志物。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-2004年在我院肿瘤外科住院治疗的胃癌患者46例,其中早期胃癌患者5例,占10.9%,中晚期胃癌患者41例,占89.1%。男女比例为2.2:1.0,平均年龄为51岁;正常健康人(对照组)40例为正常体检者,男女比例为2.1:1.0,平均年龄为49岁。所有患者术前及术后15 d清晨空腹无菌采静脉血5 mL,留制血清标本于-80℃冷冻保存。以上血清标本均由本院肿瘤外科和门诊提供。患者组与对照组在性别比例和年龄上无统计学差异,两组均无引起血清中蛋白质含量发生变化的其他相关疾病。尿素(urea)、乙腈(acetonitrile)、cibacron blue, 3-环乙胺-1-丙磺酸(CHAPS)、三氟乙酸(TFA), SPA(sinapinic acid)均购自Sigma公司。实验所应用SELDI-TOF质谱仪、K30型选择性沉降柱(K30 size selection spin

column)和IMAC3(固定金属亲和)蛋白质芯片由美国Ciphergen公司生产。

1.2 方法 将保存于-80℃的样品取出常温下融解,用cibacron blue及K30型选择性的沉降柱去除血清中的白蛋白,后将20 μL该样品用IMAC缓冲液(100 mmol/L磷酸钠+250 mmol/L氯化钠, pH7.0)稀释7倍备用。将IMAC3芯片安装于Bioprocessor上,于各孔芯池中加入100 mmol/L硫酸铜50 μL, 4℃下200 r/min振荡5 min,使铜离子与芯池活性表面整合,待与蛋白质上的磷酸化氨基酸相结合。吸去剩余的硫酸铜,用去离子水冲洗甩干。每孔芯池中加入100 mmol/L醋酸钠(pH4.0)50 μL振荡,以洗脱未结合的铜离子。弃掉液体,各孔芯池用150 μL结合/洗脱缓冲液(50 mmol/L HEPES pH7.0)进行平衡。将稀释后的样品取50 μL加入芯池中,4℃孵育60 min后弃去多余液体,再用150 μL HEPES缓冲液冲洗3次,洗脱未与芯池表面结合的蛋白质或肽段。取出芯片,用PAP疏水笔在芯池周围圈画样品孔并自然风干。将各孔芯池中加2次SPA, 0.5 μL/次。将处理好的芯片置入蛋白质芯片阅读仪进行蛋白质谱分析。通过Ciphergen Proteinchip软件辅助,程序性完成数据读取过程。在读取数据前,用标准多肽-血管紧张素原(angiotensin peptide)进行仪器校正,使得系统的质量偏差调整为0.1%。本研究芯片阅读的主要参数设定为:激光强度175,检测灵敏度8,优化分子量范围1500-100 000 Da,最佳聚焦中心6000,数据采集参数范围20-80。应用Biomarker Wizard软件对读取的数据进行处理,计算两组或多组具有相同质荷比蛋白质峰波强度,并用P值表明其差异程度。

统计学处理 联合应用Biomarker Wizard软件和Biomarker Patten软件对数据进行分组及相关分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌术前组与正常对照组血清样品蛋白质谱的分布结果

2.1.1 峰波检测(peak detection):设定46例患者术前血清样品与对照组40份血清样品检测的蛋白质分子量区间在1500-100 000 Da,低于1500 Da的蛋白质或肽段将被自动从波谱中清除,因为在0-1500 Da这一区间可存在加合物、试剂成分、SPA以及其他的化学成分干扰,而影响后续的数据分析。利用PBS II型蛋白质芯片阅读仪对IMAC3芯片进行检测,所得到的蛋白质以

■ 相关报道

目前许多报道提示关于临床肿瘤病例的蛋白质组学研究对于寻找肿瘤的特异性标志物,发展新的恶性肿瘤早期诊断技术很有帮助,其中利用表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白质芯片技术是近几年新兴的差异蛋白质组学技术,其最大优点是快速、简便、易行、样本用量少和高通量分析,利用这一技术在不同的肿瘤中筛选出的灵敏度高、特异性强的肿瘤特异蛋白标志物的数量在逐渐增加。

■创新盘点

本文首次利用 SELDI-TOF-MS 蛋白质芯片技术在46例胃癌病例中筛选胃癌的特异性标志物,得到比较有意义的结果。

表 1 胃癌血清表达上调和下调的蛋白质

蛋白质编号	上调		下调	
	平均分子量(kDa)	蛋白质鉴定	平均分子量(kDa)	蛋白质鉴定
1	22.33	热休克蛋白27	17.16	p20
2	22.59	transgelin	22.02	核苷二磷酸异构酶A
3	28.42	葡萄糖调节蛋白	30.77	载脂蛋白A-1
4	29.90	抑制素	46.73	α_1 -抗胰蛋白酶
5	35.72	非结构蛋白3(NSP3)	53.40	结蛋白
6	42.46	未命名蛋白质	70.07	血清转铁蛋白
7	56.77	蛋白质二硫化物异构酶A3	80.02	血清白蛋白

表 2 胃癌手术治疗前后血清表达上调蛋白质的变异

蛋白质名称	平均分子量(kDa)	术前表达	术后表达
热休克蛋白27	22.33	上调 ^a	恢复正常 ^c
transgelin	22.59	上调 ^a	上调 ^a
葡萄糖调节蛋白	28.42	上调 ^a	恢复正常 ^c
抑制素	29.90	上调 ^a	恢复正常 ^c
非结构蛋白3(NSP3)	35.72	上调 ^a	上调 ^a
未命名	42.46	上调 ^a	恢复正常 ^c
蛋白质二硫化物异构酶A3	56.77	上调 ^a	恢复正常 ^c

^a $P<0.05$ vs 正常对照组, ^c $P<0.05$ vs 术前组。

波谱的形式表示,共得到54 126个波峰。

2.1.2 波峰整合(peak alignment)与蛋白质谱分析:采用Biomarker Wizard软件对所得波谱进行分析,术前组与正常对照组血清样品中大多数蛋白质峰的表达量都是基本相同的,但两组之间仍有33个蛋白质表达量具有一定判断差别,其中有14个蛋白质峰在术前组与正常组比较时有显著性差异($P<0.05$)。在这14个表达具有显著性差异的蛋白质中,术前患者组血清中表达量上调的蛋白质占7个,他们的平均分子量分别为22.33, 22.59, 28.42, 29.90, 35.72, 42.46和56.77 kDa(分别编号为胃癌血清表达上调蛋白质1, 2, 3, 4, 5, 6, 7);与正常对照组比较,蛋白质表达量下调的有7个,他们的平均分子量分别为17.16, 22.02, 30.77, 46.73, 53.40, 77.07和80.02 kDa(分别编号为胃癌血清表达下调蛋白质1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)。经过进一步鉴定,表达上调的7个蛋白质分别为(按编号排列):热休克蛋白27、transgelin、葡萄糖调节蛋白、抑制素、非结构蛋白3(NSP3)、未命名蛋白质和蛋白质二硫化物异构酶A3。表达下调的7个蛋白质(按编号排列)分别是: p20、核苷二磷酸异构酶A、载脂蛋

白A-1、 α_1 -抗胰蛋白酶、结蛋白、血清转铁蛋白、血清白蛋白。

2.1.3 胃癌血清蛋白标志物的筛选及其模板的建立和分析:将Biomarker Wizard软件分析所得到的有差异的蛋白质峰建立数据库,导入Biomarker Patten智能统计分析软件,选择相应条件,对术前组与正常对照组进行分组统计,从而得到能够正确分组的特异性蛋白标志物。结果显示利用热休克蛋白27、葡萄糖调节蛋白、抑制素、蛋白质二硫化物异构酶A3这4个蛋白质所组成的模板,可以正确地将胃癌患者与正常人分组。利用这些标志物为模板,建立胃癌诊断的分类树模型,此分类树具有两层三个叶结点,胃癌患者与正常人共86例,可将95.7%的胃癌患者和92.5%的正常人正确划分出来。研究结果表明,该模板诊断胃癌的灵敏度达95.7%,特异性达92.5%(表1)。

2.1.4 胃癌患者术前与术后血清蛋白质谱的变化:在相同条件及参数下,应用IMAC3蛋白质芯片和Biomarker Wizard软件对胃癌患者术后血清进行分析,并与术前组和正常对照组的蛋白质谱进行对比研究。结果显示术后组中热休克蛋白27、葡萄糖调节蛋白、抑制素、未命名的蛋白质、蛋白质二硫化物异构酶A3这5个蛋白质(即胃癌血清表达上调蛋白质1, 3, 4, 6, 7)表达量都有所下降,与正常对照组蛋白质峰强度相当,差异无显著性($P>0.05$),但与术前组比较差异具有显著性($P<0.05$, 表2),而NSP3和transgelin这两个蛋白质(即胃癌血清表达上调蛋白质2, 5)在术后表达量未见明显下降,表达量仍然上调,与术前组比较无显著性差异($P>0.05$),与正常对照组相比差异性仍然显著($P<0.05$, 表2)。但是术后组与术前组和正常对照组比较,其蛋白质谱也发生了一些变化,出现了一些分子量相对较大的蛋白质表达上的差异。

■应用要点

胃癌患者的血清中可能存在可以用于快速诊断的特异性标志物。

3 讨论

胃癌是恶性程度高,发展迅速的临床常见的恶性肿瘤,并且对许多化疗药物具有天然耐药性.目前我国胃癌防治现状一高三低,即病死率高,早期诊断率、手术切除率、5年生存率低,并且临床上诊断胃癌的方法较复杂.多年研究表明,胃癌的发生和发展过程是长期的、多因素、多基因共同作用的结果.涉及到细菌感染,多种癌基因与抑癌基因的异常改变,包括癌基因激活、抑癌基因失活或缺如、基因的突变等,具有一定的遗传倾向.有学者提出^[2],*H pylori*的感染可导致胃上皮细胞的增殖和凋亡,增加了细胞恶变的危险性,有文献报道,叶酸水平降低致使一些癌基因在内的DNA片段甲基化的水平下降,细胞遗传稳定性降低,易发生癌变^[3],有关总基因甲基化水平越低,癌细胞的分化程度越差^[4],*nm23*基因缺失可能参与胃癌细胞转移过程.因此,寻求一种新的、有效的、快速可靠的诊断技术,对临床医疗及公众健康至关重要.

任何疾病在出现病理改变之前,细胞内的蛋白质在成分和数量上都会出现相应的改变.所以,理论上,通过对蛋白质的动态观察,我们可以筛选出疾病的特异指标和征兆,从而能够在疾病的早期对其进行快速诊断,但是这种筛选工作量很大,用以往常规的方法难以做到.蛋白质组学技术的开展和研究使得这种大规模的筛选成为可能,同时也给临床疾病诊断,尤其是肿瘤诊断开辟了一个全新的分子诊断技术时期^[5].蛋白质组学可以对肿瘤发生,演进和细胞转导过程中相关的细胞活动的分子特征进行研究^[6-7],这些关于临床肿瘤病例的蛋白质组学研究对于确定肿瘤特异蛋白标记物,发展新的早期诊断技术很有帮助,并且可以促进癌症演进过程中的分子特征的研究^[7-10].基因通过蛋白质的表达来表现其遗传性状,蛋白质组学研究结果可以阐明内在的遗传性状和外界环境对细胞恶变的影响,所以蛋白质组研究技术对寻找肿瘤的特异性标志物有很高的价值.

以往研究蛋白质的方法主要有二维电泳、高效液相色谱、质谱等,这些技术都不同程度地促进了蛋白质组学的发展,但因其操作繁琐,信息量少,仪器昂贵等原因限制了其继续发展^[11-12].SELDI-TOF-MS蛋白质芯片技术是近几年新兴的差异蛋白质组学技术,这一技术的最大优点是快速、简便、易行、样本用量少和高通量分析.2001年底以来,基于这一技术的蛋白质芯片系统

在肿瘤特异标志物筛选中有了大量的应用,采用此技术并获得有意义成果的数量已经日益增多.von Eggeling *et al*^[13]采用此技术获得了肾癌组织,癌旁组织和正常组织的差异蛋白质谱变化.Paweletz *et al*^[14]应用此技术检测乳腺癌患者和正常人的乳头吸出液蛋白质谱变化,结果表明,乳腺癌患者和正常人蛋白质谱存在着显著的差异.Vlahou *et al*^[15]采用该技术从膀胱癌患者的尿液中筛选出5个膀胱癌的特异性标志物.上述报道可以看出,SELDI-TOF-MS蛋白质芯片技术已经成为蛋白质组学的主要技术之一,将其应用于筛选肿瘤的特异性标志物方面尤为合适.

本研究结果显示,胃癌患者与正常人血清中有33个蛋白质峰具有判断性差别,其中有14个蛋白质峰差异有显著性($P<0.05$),7个蛋白质表达量上调,7个蛋白质表达量下调.经过进一步鉴定,表达上调的7个蛋白质中除了分子质量为42.46 KDa的蛋白质(胃癌血清表达上调蛋白6)未曾命名,其他蛋白质分别为(按编号排列):热休克蛋白27、transgelin、葡萄糖调节蛋白、抑制素、NSP3和蛋白质二硫化物异构酶A3.表达下调的7个蛋白质(按编号排列)分别是:p20、核苷二磷酸异构酶A、载脂蛋白A-1、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、结蛋白、血清转铁蛋白、血清白蛋白.将两组血清蛋白质谱建立数据库,利用Biomarker Pattern统计软件对数据库进行分析,确立了以热休克蛋白27、葡萄糖调节蛋白、抑制素、蛋白质二硫化物异构酶A3这4个蛋白质所组成的诊断模板,能正确地将胃癌患者和正常人分组.利用这4个蛋白标志物组成的模板诊断胃癌的灵敏度达95.7%,特异性达92.5%.

术后患者血清蛋白质谱亦发生了变化,原来高表达的5个蛋白质:热休克蛋白27、葡萄糖调节蛋白、抑制素、未命名的蛋白质、蛋白质二硫化物异构酶A3,术后都有明显下降,其蛋白质峰强度与正常对照组相当.而transgelin、和NSP3这两个蛋白质在术后表达量未见明显下降,与正常对照组相比表达量仍然上调.实验结果进一步提示,利用上述的4种蛋白质标志物组成的模板有很高的特异性和灵敏度,对临床快速诊断胃癌有较高的利用价值,并且在术后可以用术前表达上调的5个蛋白质的表达量是否恢复正常来判断手术治疗是否彻底,判断患者的预后情况.但是由于本实验所收集的样本资料中,早期胃癌所占的比例较小,所以此结果仅适用于胃癌的快速诊断,是否能够适用于早期胃癌的筛查,有待

■名词解释

表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS):蛋白质芯片技术,是在基质辅助激光解吸离子化质谱技术基础上,利用经过特殊处理的固相支持物或芯片的基质表面制成蛋白质芯片.根据蛋白质物理、化学性质的不同,选择性地对待测生物样品中捕获配体,将其结合在芯片的固相基质表面上,经原位清洗和浓缩后,利用能量吸收分子将激光束的能量转换,激发蛋白质解吸及离子化,形成气态离子.在统一电场条件下,这些离子加速飞出,经过离子飞行管,最终由离子接受检测器接受.由于每种蛋白质的质荷比(m/z)不同,飞行时间不同,从而到达接受检测器的先后顺序不同.可对结合的多肽或蛋白质进行质谱检测,并结合生物信息学进行分析;结合四极杆/飞行时间质谱/质谱仪可对未知蛋白质进行测序等研究.

■同行评价

本文具有一定的科学性,创新性和可读性,若能对所发现的蛋白质及其机制作更深入的讨论,将对读者更有益。

于下一步收集更多的早期胃癌病例资料,扩大样本含量,以作进一步的研究分析。

总之,将经过筛选所得到的蛋白质作为快速诊断胃癌的特异性标志物其代表性好,灵敏度高、特异性强,适用于胃癌的快速诊断,而且对胃癌患者预后判断分析具有临床意义。SELDI-TOF-MS蛋白质芯片技术的应用加快了肿瘤标记物的筛选和研究。采用该技术建立的多蛋白标志物组成的模板对胃癌进行检测及筛选工作具有重要意义。随着实验样本量的不断增加,该技术有望成为临床早期诊断胃癌的快速、灵敏的手段。

4 参考文献

- 1 邢守正,梁小波. 胃癌. 山西医药杂志 1999; 28: 5-8
- 2 Liu WZ, Xiao SD, Jiang SJ, Li RR, Pang ZJ. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in medical staff in Shanghai. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 749-752
- 3 Fang JY, Xiao SD, Zhu SS, Yuan JM, Qiu DK, Jiang SJ. Relationship of plasma folic acid and status of DNA methylation in human gastric cancer. *J Gastroenterol* 1997; 32: 171-175
- 4 Fang JY, Zhu SS, Xiao SD, Jiang SJ, Shi Y, Chen XY, Zhou XM, Qian LF. Studies on the hypomethylation of c-myc, c-Ha-ras oncogenes and histopathological changes in human gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 1079-1082
- 5 Srinivas PR, Kramer BS, Srivastava S. Trends in biomarker research for cancer detection. *Lancet Oncol* 2001; 2: 698-704
- 6 Nooter K, Stoter G. Molecular mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 768-780
- 7 Moscow JA, Cowan KH. Multidrug resistance. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 14-20
- 8 Rau B, Gaestel M, Wust P, Stahl J, Mansmann U, Schlag PM, Benndorf R. Preoperative treatment of rectal cancer with radiation, chemotherapy and hyperthermia: analysis of treatment efficacy and heat-shock response. *Radiat Res* 1999; 151: 479-488
- 9 Laszlo A, Li GC. Heat-resistant variants of Chinese hamster fibroblasts altered in expression of heat shock protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 8029-8033
- 10 Laszlo A, Venetianer A. Heat resistance in mammalian cells: lessons and challenges. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 851: 169-178
- 11 Bichsel VE, Liotta LA, Petricoin EF 3rd. Cancer proteomics: from biomarker discovery to signal pathway profiling. *Cancer J* 2001; 7: 69-78
- 12 von Eggeling F, Junker K, Fiedler W, Wollscheid V, Durst M, Claussen U, Ernst G. Mass spectrometry meets chip technology: a new proteomic tool in cancer research? *Electrophoresis* 2001; 22: 2898-2902
- 13 von Eggeling F, Davies H, Lomas L, Fiedler W, Junker K, Claussen U, Ernst G. Tissue-specific microdissection coupled with ProteinChip array technologies: applications in cancer research. *Biotechniques* 2000; 29: 1066-1070
- 14 Paweletz CP, Trock B, Pennanen M, Tsangaris T, Magnan C, Liotta LA, Petricoin EF 3rd. Proteomic patterns of nipple aspirate fluids obtained by SELDI-TOF: potential for new biomarkers to aid in the diagnosis of breast cancer. *Dis Markers* 2001; 17: 301-307
- 15 Vlahou A, Schellhammer PF, Mendrinis S, Patel K, Kondylis FI, Gong L, Nasim S, Wright Jr GL Jr. Development of a novel proteomic approach for the detection of transitional cell carcinoma of the bladder in urine. *Am J Pathol* 2001; 158: 1491-1502

编辑 程剑侠 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界胃肠病学杂志社

● 消息 ●

世界华人消化杂志电子杂志的开放存取出版

本刊讯 《世界华人消化杂志》采取开放存取出版方式,自1995年起,发表的文章可以在线免费阅读全文(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>).自2003-04-15至2007-12-31,电子版的点击次数为21762951,平均每天点击12743次.总下载次数280505,平均每天下载164次.(世界胃肠病学杂志社 2008-01-08)