

胃癌与慢性胃炎唾液蛋白质组鉴别诊断模型

张晓丽, 王济国, 曹美群, 吴正治

■背景资料

慢性萎缩性胃炎与胃癌的发生率呈显著的正相关。慢性胃炎的发展, 初始为炎性细胞浸润为主, 表现为慢性浅表性胃炎, 如炎症长期不能控制, 则可引起腺体破坏或肠化, 逐渐发展为慢性萎缩性胃炎。胃癌与慢性胃炎的早期鉴别诊断十分重要。

张晓丽, 王济国, 曹美群, 吴正治, 深圳市第二人民医院 广东省深圳市 518035

国家自然科学基金资助项目, No. 30640071

作者贡献分布: 此课题由吴正治设计并执行; 张晓丽完成MALDI-TOF-MS大部分实验; 王济国与曹美群完成部分实验并收集病例资料; 张晓丽、吴正治及王济国撰写本文。

通讯作者: 吴正治, 教授, 518035, 广东省深圳市, 深圳市第二人民医院. szwzz001@163.com

电话: 0755-83246393

收稿日期: 2009-12-16 修回日期: 2010-01-29

接受日期: 2010-02-09 在线出版日期: 2010-03-28

Differential salivary proteome profile-based predictive model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis

Xiao-Li Zhang, Ji-Guo Wang, Mei-Qun Cao, Zheng-Zhi Wu

Xiao-Li Zhang, Ji-Guo Wang, Mei-Qun Cao, Zheng-Zhi Wu, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30640071

Correspondence to: Professor Zheng-Zhi Wu, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China. szwzz001@163.com

Received: 2009-12-16 Revised: 2010-01-29

Accepted: 2010-02-09 Published online: 2010-03-28

Abstract

AIM: To investigate the differential salivary protein expression profile between chronic gastritis and gastric cancer using mass spectrometry-based proteomic technique, and to seek specific biomarkers for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis.

METHODS: Saliva specimens collected from gastric cancer patients and chronic gastritis patients were detected using weak cation exchange magnetic beads and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Corresponding peptide mass fingerprint was obtained to develop a differential diagnostic model for discrimination between chronic gastritis and gastric cancer.

RESULTS: A total of 77 differential protein

peaks were observed between chronic gastritis patients and gastric cancer patients. One protein peak with a mass-to-charge ratio of 6 021.72 Da was statistically significant ($P < 0.05$). Based on the analysis of the expression profile of this differential protein, a predictive model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis was developed. The model has a specificity of 95.65% and a sensitivity of 71.43%.

CONCLUSION: The protein expression profiles of saliva specimens collected from gastric cancer patients and chronic gastritis patients are obtained. The diagnostic model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis is developed based on the expression profile of a differential protein with a molecular weight of 6 021.72 Da.

Key Words: Chronic gastritis; Gastric cancer; Discrimination diagnosis; Saliva; MALDI-TOF-MS

Zhang XL, Wang JG, Cao MQ, Wu ZZ. Differential salivary proteome profile-based predictive model for discrimination between gastric cancer and chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(9): 926-931

摘要

目的: 探讨用蛋白质组学质谱技术筛选慢性胃炎患者与胃癌患者唾液蛋白质表达谱, 寻找可用于胃癌与慢性胃炎鉴别诊断的特异性生物标志物。

方法: 采用蛋白质组学基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术, 并运用弱阳离子磁珠(WCX)检测慢性胃炎患者和胃癌患者的唾液, 得到相应的肽质量指纹图谱, 建立鉴别诊断模型。

结果: 慢性胃炎患者与胃癌患者两组共得到蛋白质峰为77个, 其中1个有统计差异显著的蛋白峰($P < 0.05$), 质荷比为: 6 021.72 Da, 通过分析差异蛋白峰表达谱, 建立了分类预测模型, 识别率为83.54%, 预测能力60.23%。以此模型进行临床回代检验结果14例慢性胃炎, 其中10例被准确检出, 23例胃癌, 22例

■同行评议者

周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

被准确检出, 灵敏度71.43%(10/14), 特异度95.65%(22/23).

结论: 初步得到了慢性胃炎与胃癌唾液差异蛋白质表达谱, 并初步建立了以6021.72 Da蛋白质区分慢性胃炎与胃癌的唾液蛋白鉴别诊断模型.

关键词: 慢性胃炎; 胃癌; 鉴别诊断; 唾液; 蛋白质组学基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

张晓丽, 王济国, 曹美群, 吴正治. 胃癌与慢性胃炎唾液蛋白质组鉴别诊断模型. 世界华人消化杂志 2010; 18(9): 926-931

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/926.asp>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是发生在胃部的恶性肿瘤, 胃癌在我国极为常见, 在我国其发病率居各类肿瘤的首位, 危害性大. 慢性萎缩性胃炎与胃癌的发生率呈显著的正相关. 慢性胃炎的发展, 初始为炎性细胞浸润为主, 表现为慢性浅表性胃炎, 如炎症长期不能控制, 则可引起腺体破坏或肠化, 逐渐发展为慢性萎缩性胃炎. 胃癌与慢性胃炎的早期鉴别诊断十分重要. 本研究我们利用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)技术, 对胃癌患者与慢性胃炎患者唾液中的蛋白质峰进行对比分析, 筛选唾液中胃癌与慢性胃炎鉴别诊断的特异性生物标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 所有研究对象的唾液样品均为南方医院及深圳市第二人民医院内科住院或门诊患者经胃镜和或组织病理检查确诊为胃癌患者与慢性胃炎患者的标本. 研究分组: 慢性胃炎21例(包括慢性浅表性胃炎12例, 慢性萎缩性胃炎9例), 男10例, 女11例, 平均年龄48.00岁±13.54岁; 胃癌患者34例, 男21例, 女13例, 平均年龄50.53±10.23岁. 经统计学分析, 各组性别、年龄分布比较差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性. WCX磁珠试剂盒(Bruker公司). α -氰基-4-羟基肉桂酸[α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid(HCCA), Bruker公司], 质量浓度0.3 g/L, 乙醇(色谱级)/丙酮(色谱级) = 2/1, 新鲜配置. 质谱仪: AutoFlex III型MALDI-TOF质谱仪(Bruker公司).

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 唾液收集时间为6:00-8:00, 收集

前一晚睡前不再进食及服用任何药物, 收集前2 h开始禁食水. 用清水漱口后静坐于椅上. 前5 min内的唾液自然吞下后开始收集, 口腔唾液积聚至一定量后, 吐入置于冰浴预冷的50 mL离心管内, 每个唾液样本采集2-5 mL, 采集时间为20-30 min. 每个样本采集完立即放入冰盒内. 唾液采集在15 mL离心管中, 以10 000 r/min, 10 min, 4 °C离心. 取50 μ L唾液分装在0.5 mL EP管中, 于-80 °C冰箱保存. 实验时由-80 °C冰箱取出样本, 常温解冻. 所有检测唾液均1次冻融.

1.2.2 WCX磁珠处理: 4 °C冰箱取出WCX磁珠试剂盒, 处理过程参照试剂盒说明书, 主要经混匀、清洗及洗脱等步骤. 最后将洗脱的多肽样品溶液移入干净的0.5 mL样品管中, 备质谱分析.

1.2.3 点样及质谱分析: 将磁珠分选后的多肽样品溶液各取1 μ L分别点靶, 室温下干燥后, 再各点1 μ L浓度为3 g/L的 α -氰基-4-羟基肉桂酸基质溶液(溶于50%乙腈, 2%三氟乙酸). 然后将制备好的点样板置于MALDI-TOF质谱仪上进行分析. 应用线性模式, 采集相对分子量范围为1 000-10 000 Da. 激光能量为20%, 累计400 shots. 质谱信号单次扫描累加50次, 获得肽质量指纹图(PMF).

统计学处理 利用Bruker公司FlexAnalysis 3.0和ClinProTools软件2.1进行数据的分组指标及相关性进行分析. 并用软件ClinProTools2.1中的统计学检验方法(参数T-Test和非参数方法Wilcoxon Test)寻找差异蛋白, 分析有差异趋势的多肽, 并利用软件中的遗传算法结合KNN(k-nearest neighbour, $k = 1, 3, 5, 7$)建立分类预测模型. 首先使用遗传算法, 设变异率为0.2, 交叉率为0.5, 初始染色体个数为1 000, 适应度函数用KNN判定结果的准确率, 最终经过10 000次进化, 遍历k, 最终在差异蛋白中, 选用了其中的几个蛋白峰, 建立模型. 计算模型的识别率和预测能力. 并用随机抽样方法(随机选择80%样本建立模型, 其余的20%作为验证样本, 运行10次), 验证模型的有效性(平均特异性、灵敏度). $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

慢性胃炎组与胃癌组两组除算法选择问题被排除的样本共37例, 对所有的样本检测质谱图进行分析比较, 两个组共得到差异蛋白质峰为77个, 其中通过遗传算法找到1个统计差异显著的蛋白峰, 质荷比为6 021.72 Da, 通过分析差

■ 研发前沿

随着对唾液中蛋白质的深入研究, 人们发现越来越多疾病的生物学标志物, 唾液在疾病早期发现及早期诊断方面的优势开始逐渐显示出来.

■应用要点

本研究的发现也进一步说明利用蛋白质组学质谱技术检测唾液中的特异性生物标志物是可行的,他为蛋白质组学水平探索疾病的发病机制、分子标志与治疗靶点研究提供了一条新途径。

异蛋白峰表达谱,并建立了分类预测模型,识别率为83.54%,预测能力60.23%。以此模型进行临床回代检验结果14例慢性胃炎,其中10例被准确检出,23例胃癌,22例被准确检出,灵敏度71.43%(10/14),特异度95.65%(22/23,表1)。

3 讨论

胃癌是威胁人类健康最常见的消化系肿瘤之一,尽管近年来发病率和死亡率有所降低,但其发病率仍居各种恶性肿瘤的首位,而且近年来发病有明显年轻化趋势。相当多的胃癌患者发现时已经是晚期。我国每年死于胃癌的患者达15-20万,几乎接近全部恶性肿瘤死亡人数的1/4。每年新发现的胃癌患者约达20万。胃癌的常见症状为上腹部不适或上腹部疼痛,进食后症状往往加剧,而早期胃癌70%以上无明显症状,随着病情的发展,可逐渐出现非特异性的、类同于胃炎或胃十二指肠溃疡的症状,包括上腹部饱胀不适或隐痛、泛酸、嗝气、恶心,偶有呕吐、食欲减退、消化不良、黑便等。而近年大量研究成果表明,萎缩性胃炎伴肠化生、不典型增生与胃癌的发生存在着密切关系。萎缩性胃炎时,化生的上皮细胞是癌的巢穴,化生程度越重,癌变机会越多。

蛋白质是生命活动的执行者和体现者,是生物体最重要的结构部分,是生命的物质基础。转录后的不同剪接方式,翻译后的不同修饰使得基因和蛋白质不是一一对应关系,一个蛋白质不是一个基因的直接产物。蛋白质的翻译后修饰加工、转运定位、空间立体构型变化、蛋白质之间的相互作用、蛋白质与其他生物分子的相互作用等活动,仅靠基因组学的研究是远远不能获得足够的信息。在人类基因组大规模测序的基础上,随着分析仪器和生物信息学的飞速发展,创立了与基因组学相对应的蛋白质组学。

近年来,MALDI-TOF-MS已成为生命科学领域蛋白质组研究中必不可少的重要关键技术之一^[23]。MALDI产生的离子常用飞行时间(time-of-flight, TOF)检测器来检测,因此MALDI-TOF质谱很适合对蛋白质、多肽、核酸和多糖等生物大分子的研究^[1,2]。基于MALDI-TOF的液体芯片飞行时间质谱系统用于疾病生物标志物的研究无疑走在分子诊断的前沿,引领分子诊断的发展^[3]。目前较多用于肿瘤^[4-10]的早期诊断和早期的前瞻性研究,也可见于其他一些常见

疾病^[11,12]的研究。蛋白质组学研究技术已成为发现新的生物标志物的有力工具。质谱技术与蛋白质组学的结合也为这项研究提供了广阔前景^[3]。蛋白质组的研究不仅能为生命活动规律提供物质基础,也能为众多疾病机制的阐明及攻克提供理论根据和解决途径。通过对正常个体及病理个体间的蛋白质组比较分析,我们可以找到某些“疾病特异性的蛋白质分子”,他们可成为新药物设计的分子靶点,或者也会为疾病的早期诊断提供分子标志。作为蛋白质组学最重要技术的质谱技术,将在更高水平上寻找复杂疾病(如心脑血管疾病、肿瘤、中风和神经退行性疾病等)的蛋白质/肽谱和生物标志物谱以及单独生物标志物,并在复杂疾病发病机制、诊断和治疗方面取得重大突破,为复杂疾病的研究、诊断和治疗带来新的希望^[3]。蛋白质表达图谱比基因组表达图谱更能真实地反映生物体的功能机制,所以蛋白质组的研究具有深远重大的意义。他在组织细胞的整体蛋白质水平上探索蛋白质作用模式、功能机制、调节控制以及蛋白质群体内的相互关系,获得对疾病过程、细胞生理病理过程及调控网络的全面而深入的认识,揭示生命活动的基本规律^[13]。

唾液由于作为一种来源简单而丰富的材料,加之取材方便且没有创伤性使其在疾病诊断中具有特别的优势。早在1901年Michaels就率先用检查唾液成分作为诊断疾病的辅助工具。现在唾液作为疾病诊断标本方面的价值已受到前所未有的重视。随着对唾液中蛋白质的深入研究,人们发现越来越多疾病的生物学标志物,唾液在疾病早期发现及早期诊断方面的优势开始逐渐显示出来^[14-22]。目前国内外对唾液蛋白质组学的研究还处于探索的初级阶段,而且多为单个指标的检测研究,具有比较大的局限性。

本研究采用AutoFlexIII型基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF-MS),并运用WCX(弱阳离子磁珠)检测慢性胃炎患者和胃癌患者唾液,得到相应的肽质量指纹图谱(PMF),结果慢性胃炎组与胃癌组两个组共得到差异蛋白峰为77个,其中通过遗传算法找到1个有统计差异显著的蛋白峰,质荷比为6 021.72 Da,通过分析差异蛋白峰表达谱,初步建立了分类预测鉴别诊断模型,识别率为83.54%,预测能力60.23%,可望成为早期胃癌和慢性胃炎的鉴别诊断方法,值得进一步深入研究。

先前我们利用MALDI-TOF-MS进行胃癌患

表 1 慢性胃炎组与胃癌组之间的差异蛋白质峰(按照PWKW排序, 共77个)

Mass	DAve	PTTA	PWKW	PAD	Ave1	Ave2	StdDev1	StdDev2
6 021.72	10.29	0.383	0.0498	0.000833	18.80	8.51	11.14	5.44
5 222.47	11.59	0.848	0.6560	<0.000001	32.80	21.21	35.09	30.26
3 778.64	10.00	0.848	0.6560	0.006950	37.68	27.67	16.04	15.80
6 822.91	7.03	0.848	0.6560	0.000657	22.19	15.17	13.31	7.95
7 651.73	6.20	0.848	0.6560	0.001790	23.20	17.00	9.30	14.48
8 291.16	5.71	0.848	0.6560	<0.000001	20.75	15.04	21.78	19.30
7 733.87	5.49	0.848	0.6560	0.000090	25.11	19.62	13.95	17.14
7 846.82	3.16	0.848	0.6560	0.000102	16.16	13.00	7.33	8.89
8 937.59	3.09	0.888	0.6560	<0.000001	22.98	26.07	13.62	29.18
9 050.04	1.59	0.888	0.7750	<0.000001	15.75	14.16	9.72	14.18
5 693.60	93.34	0.848	0.8620	<0.000001	66.91	160.24	33.54	200.12
2 723.68	22.71	0.848	0.8620	0.000094	80.44	57.73	54.96	26.79
1 805.11	21.42	0.848	0.8620	0.000003	41.11	62.52	23.16	54.05
6 323.31	20.02	0.848	0.8620	<0.000001	44.30	64.32	45.33	88.89
1 786.64	19.73	0.848	0.8620	0.000004	47.49	67.22	17.20	48.75
1 296.39	19.11	0.848	0.8620	<0.000001	15.48	34.60	9.35	38.74
5 584.66	16.70	0.848	0.8620	0.010200	50.16	66.87	22.02	45.78
1 472.58	9.48	0.848	0.8620	0.000021	34.06	43.54	9.14	23.01
5 461.45	9.18	0.848	0.8620	0.000013	21.99	31.16	9.53	24.01
4 119.87	8.84	0.848	0.8620	0.000007	35.32	26.47	27.99	25.60
5 528.54	8.82	0.848	0.8620	0.003210	24.14	32.96	12.18	20.28
2 181.28	7.86	0.848	0.8620	0.002100	45.73	53.59	28.10	34.64
1 288.45	7.39	0.848	0.8620	0.000012	42.76	35.37	30.85	32.64
1 194.11	5.83	0.848	0.8620	0.000235	32.19	26.36	25.70	22.26
6 690.91	5.68	0.848	0.8620	0.000030	24.77	19.09	14.08	17.37
4 526.61	5.56	0.848	0.8620	0.000983	34.16	28.60	20.52	18.99
5 501.47	5.35	0.879	0.8620	0.000006	29.45	34.81	29.03	24.77
4 548.22	3.81	0.848	0.8620	0.359000	23.91	20.10	9.19	11.90
7 767.39	3.45	0.848	0.8620	0.341000	23.00	19.56	7.57	9.26
4 897.67	3.29	0.848	0.8620	0.000212	22.06	18.77	11.19	11.10
4 240.99	3.26	0.888	0.8620	0.012600	32.20	28.94	18.31	21.46
9 785.58	2.75	0.848	0.8620	0.000002	14.42	17.16	3.37	14.26
5 031.86	2.06	0.968	0.8620	0.000020	48.26	50.32	27.96	59.32
8 733.03	1.50	0.888	0.8620	0.090900	16.51	15.00	7.38	9.50
6 575.16	1.01	0.888	0.8620	0.002490	18.57	17.56	6.04	9.66
5 860.96	0.88	0.968	0.8620	<0.000001	18.12	19.00	8.04	19.88
6 291.44	0.65	0.985	0.8620	0.000002	34.27	33.62	25.81	32.85
8 837.63	0.49	0.968	0.8620	0.000615	19.53	20.02	6.97	14.04
8 555.80	0.10	0.996	0.8620	<0.000001	22.49	22.39	14.55	21.81
4 829.93	0.03	0.996	0.8620	<0.000001	20.28	20.25	9.15	21.16
2 325.25	10.73	0.848	0.8910	<0.000001	46.06	35.33	44.55	32.36
3 924.35	5.98	0.848	0.8910	0.156000	42.34	48.32	18.66	25.10
1 733.58	42.05	0.848	0.9200	0.000007	144.05	186.10	98.81	176.37
2 995.70	14.54	0.848	0.9200	0.000002	55.75	70.28	49.02	65.78
4 370.23	14.78	0.914	0.9290	<0.000001	54.99	69.77	94.54	169.65
8 137.37	11.47	0.848	0.9290	0.000021	52.68	64.15	48.66	56.05
9 944.80	7.33	0.848	0.9290	<0.000001	16.45	23.78	9.83	28.74
2 916.60	38.76	0.879	0.9930	<0.000001	177.79	216.54	193.04	200.80
4 490.64	35.54	0.848	0.9930	<0.000001	53.34	88.88	42.32	100.06
2 937.57	26.97	0.848	0.9930	0.000223	138.84	165.82	74.29	140.84
1 589.59	16.48	0.848	0.9930	0.000615	68.36	84.84	36.37	71.55
6 236.16	16.24	0.879	0.9930	<0.000001	62.22	78.46	70.95	94.00

■同行评价

本文选题较新, 方法可靠, 文献引用较新, 具有重要的理论及实际意义。

2 336.06	15.63	0.848	0.9930	<0.000001	31.71	47.34	21.56	56.12
5 113.63	15.57	0.848	0.9930	<0.000001	42.25	57.82	52.95	77.45
1 629.83	15.01	0.848	0.9930	<0.000001	37.10	52.11	36.67	99.42
5 430.99	7.81	0.848	0.9930	<0.000001	29.51	37.32	19.85	35.19
1 227.27	7.57	0.933	0.9930	0.511000	139.12	131.55	67.35	82.89
2 132.47	5.57	0.888	0.9930	<0.000001	50.37	44.80	45.22	35.50
6 171.09	4.25	0.848	0.9930	0.019700	24.63	28.88	7.61	15.13
4 473.02	3.60	0.848	0.9930	0.006300	18.75	22.35	9.64	14.59
6 635.26	2.91	0.968	0.9930	<0.000001	54.35	51.44	78.19	59.07
4 769.48	2.63	0.888	0.9930	<0.000001	18.04	20.67	15.33	20.08
5 182.42	2.59	0.888	0.9930	<0.000001	22.43	19.84	20.01	17.44
3 370.09	2.04	0.968	0.9930	0.004180	50.79	52.83	27.55	35.86
4 135.92	1.77	0.968	0.9930	<0.000001	38.67	36.90	26.04	30.56
3 490.63	1.37	0.980	0.9930	0.002750	76.03	74.67	48.51	37.65
4 995.20	1.35	0.888	0.9930	0.013400	16.03	17.38	8.21	11.92
7 480.16	0.31	0.968	0.9930	0.000033	11.32	11.64	6.63	8.81
4 189.18	0.30	0.996	0.9930	0.000026	35.09	34.79	26.52	30.55
1 820.67	22.06	0.848	1.0000	<0.000001	50.77	72.83	31.20	73.96
6 933.58	18.89	0.848	1.0000	<0.000001	77.56	58.67	86.36	52.91
4 962.07	10.25	0.888	1.0000	0.000009	66.59	76.84	64.33	71.06
3 275.28	9.59	0.848	1.0000	<0.000001	30.33	39.92	19.55	62.99
1 441.76	5.75	0.888	1.0000	0.032800	65.96	71.71	37.86	52.87
4 630.43	3.01	0.848	1.0000	0.020000	27.14	30.15	8.17	17.40
4 419.62	2.30	0.968	1.0000	<0.000001	33.20	30.90	42.24	26.61
3 442.10	1.77	0.968	1.0000	0.021100	61.89	63.67	29.48	30.81

者与正常人的唾液蛋白质组的研究,取得了有意义的研究结果^[24]。本研究的发现也进一步说明利用蛋白质组学质谱技术检测唾液中的特异性生物标志物是可行的,他为蛋白质组学水平探索疾病的发病机制、分子标志与治疗靶点研究提供了一条新途径。

4 参考文献

- Patterson SD. Data analysis--the Achilles heel of proteomics. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 221-222
- Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature* 2003; 422: 198-207
- 马庆伟, 程肖蕊. 液体芯片飞行时间质谱技术在分子诊断研究中的应用. *生物技术世界* 2007: 57-60
- Villanueva J, Philip J, Entenberg D, Chaparro CA, Tanwar MK, Holland EC, Tempst P. Serum peptide profiling by magnetic particle-assisted, automated sample processing and MALDI-TOF mass spectrometry. *Anal Chem* 2004; 76: 1560-1570
- Leung SM, Dikler S, Samuel CM. A new approach for profiling ovarian cancer serum using functionalized magnetic beads, anchor chip technology, MALDI-TOF MS, MALDI-TOF/TOF MS, and bioinformatics. Sixth International Symposium on Mass Spectrometry in the Health and Life Science, August 24-28, 2003, San Francisco, CA, United States
- Leung SM, Dikler S, Lau CC. A novel and rapid approach to protein expression profiling of cerebrospinal fluid(CSF) from medullblastoma patients using functionalized magnetic beads, anchorchip technology, MALDI-TOF AND MALDI-TOF/TOF mass spectrometry. Society Of Neuroscience Meeting, 2003
- Cazares LH, Mitchell-Green S, Leung SM, Stack BC, Wadsworth JT, Drake RR, Semmes OJ. Serum Protein Expression Patterns in Head and Neck Cancer for Biomarker Discovery and Identification using MALDI-TOF/TOF MS. American Association for Cancer Research (AACR) meeting, April 2005, Abstract 4795
- Elssner T, Fahr K, Thomas I. Magnetic bead based human plasma profiling to discriminate acute lymphatic leukaemia from non-disease samples. ASMS, 2004
- Dekker LJ, Boogerd W, Stockhammer G, Dalebout JC, Siccama I, Zheng P, Bonfrer JM, Verschuuren JJ, Jenster G, Verbeek MM, Luijckx TM, Smitt PA. MALDI-TOF mass spectrometry analysis of cerebrospinal fluid tryptic peptide profiles to diagnose leptomeningeal metastases in patients with breast cancer. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4: 1341-1349
- Villanueva J, Shaffer DR, Philip J, Chaparro CA, Erdjument-Bromage H, Olshen AB, Fleisher M, Lilja H, Brogi E, Boyd J, Sanchez-Carbayo M, Holland EC, Cordon-Cardo C, Scher HI, Tempst P. Differential exoprotease activities confer tumor-specific serum peptidome patterns. *J Clin Invest* 2006; 116: 271-284
- Zhang X, Leung SM, Morris CR, Shigenaga MK. Evaluation of a novel, integrated approach using functionalized magnetic beads, bench-top MALDI-TOF-MS with prestructured sample supports, and pattern recognition software for profiling potential biomarkers in human plasma. *J Biomol Tech* 2004;

- 15: 167-175
- 12 Ketterlinus R, Hsieh SY, Teng SH, Lee H, Pusch W. Fishing for biomarkers: analyzing mass spectrometry data with the new ClinProTools software. *Biotechniques* 2005; Suppl: 37-40
- 13 Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends Biotechnol* 1999; 17: 121-127
- 14 Christodoulides N, Mohanty S, Miller CS, Langub MC, Floriano PN, Dharshan P, Ali MF, Bernard B, Romanovicz D, Anslyn E, Fox PC, McDevitt JT. Application of microchip assay system for the measurement of C-reactive protein in human saliva. *Lab Chip* 2005; 5: 261-269
- 15 St John MA, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho CM, Montemagno C, Shi W, Qi F, Wu B, Sinha U, Jordan R, Wolinsky L, Park NH, Liu H, Abemayor E, Wong DT. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 929-935
- 16 Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84: 1301-1307
- 17 Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 170-174
- 18 Hu S, Arellano M, Boonthueung P, Wang J, Zhou H, Jiang J, Elashoff D, Wei R, Loo JA, Wong DT. Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6246-6252
- 19 Li Y, Denny P, Ho CM, Montemagno C, Shi W, Qi F, Wu B, Wolinsky L, Wong DT. The Oral Fluid MEMS/NEMS Chip (OFMNC): diagnostic and translational applications. *Adv Dent Res* 2005; 18: 3-5
- 20 Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 197-212
- 21 Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis* 2002; 8: 69-76
- 22 Samaranayake L. Saliva as a diagnostic fluid. *Int Dent J* 2007; 57: 295-299
- 23 Ma QW, Cheng XR. MALDI-TOF-MS Guides A New Era for The Molecular Diagnosis. *Shengwu Jishu Shijie* 2006; 5: 66-68
- 24 Wu ZZ, Wang JG, Zhang XL. Diagnostic model of saliva protein finger print analysis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 865-870

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如 1 000-1 500 kg, 3.5 ± 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean \pm SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 \leq 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!