

# 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用

蒋业贵, 李兆申

蒋业贵, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科  
上海市 200433  
项目负责人: 蒋业贵, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海  
医院消化内科. jiangyegui@yahoo.com.cn  
电话: 021-25070556  
收稿日期: 2003-01-04 接受日期: 2003-02-19

## 摘要

生物芯片技术因其可在一次反应中进行信息的平行分析, 而受到众多研究者的瞩目, 特别是在人类基因组计划研究工作中的应用, 不仅极大地促进了该项工作的进行, 也使芯片技术在短短的几年间得到了长足地发展, 并迅速在杂交测序以外的领域得到广泛的应用. 利用生物芯片的高通量特性, 系统地研究生物体系表达的蛋白质功能及其相互作用, 使蛋白质芯片在最近几年有了迅速的发展. 生物芯片技术不断应用于食管癌、肝癌、胰腺癌和结肠直肠癌等消化系统肿瘤以及幽门螺杆菌感染相关性疾病和病毒性肝炎等消化系统疾病的研究中, 对阐明其发病机制以及诊断和治疗起着巨大的推动作用.

蒋业贵, 李兆申. 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1609-1613

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1609.asp>

## 0 引言

生物芯片由美国 Affymetrix 公司首先开发, 芯片技术进步迅速, 并呈现发展高峰, 其特点是高度平行性、多样性、微型化和自动化<sup>[1]</sup>. 按芯片上探针的不同, 生物芯片可分为基因芯片和蛋白质(肽)芯片. 如果芯片上固定的分子是寡核苷酸探针或靶 DNA, 则称为基因芯片<sup>[2-6]</sup>; 如果芯片上固定的是肽或蛋白质, 则称为蛋白质芯片或肽芯片<sup>[7-9]</sup>. 本文就基因芯片和蛋白质芯片技术在消化系统疾病研究中的应用作一综述.

## 1 生物芯片技术概述

1.1 生物芯片的种类 按基因芯片的用途分为表达芯片、基因组芯片和测序芯片; 按芯片上核苷酸的长度分为寡核苷酸芯片、cDNA 芯片和基因组芯片. 根据芯片上固定的蛋白质是否有活性, 蛋白质芯片可以分为两种形式: 无活性芯片和有活性芯片. 无活性芯片是将已经合成好的蛋白质点在芯片上, 有活性芯片则是在芯片上点上生物体(如细菌), 在芯片上原位表达蛋白质. 活性芯片可以提供模拟的机体内环境, 对于蛋白质功能分析更为有利<sup>[10, 11]</sup>. 根据反应类型, 蛋白质芯片可分为抗

原-抗体芯片、受体-配体芯片、酶-底物芯片等; 根据芯片的用途, 蛋白质芯片又可分为蛋白质组研究芯片、临床检测芯片、药物筛选芯片和代谢工程芯片等.

1.2 生物芯片的制备 基因芯片种类繁多, 制备方法也各不相同, 主要有两种基本方法<sup>[12, 13]</sup>: (1)原位合成: 主要有光引导聚合法和喷墨打印合成法(压电打印法)两种途径, 是目前制造高密度寡核苷酸芯片最为成功的方法, 适用于寡核苷酸; (2)合成点样法: 主要利用手工或自动点样装置将预先制备好的寡核苷酸或cDNA样本点在经特殊处理的玻璃片或其他材料上, 利用cDNA与载体之间共价交联或通过静电作用产生黏附, 适用于大片段DNA, 也适用于寡核苷酸和mRNA. 点样前需将递质表面包被氨基硅烷或多聚赖氨酸, 使之带上正电荷来黏附核酸分子. 除上述2种方法外, 还有用聚丙烯酰胺凝胶作为支持递质, 制成以凝胶块为阵点的芯片, 或者也可以通过导电的吡咯单体的聚合形成微阵列<sup>[14, 15]</sup>. 很多基因芯片的制备方法, 如光引导聚合法、合成点样等, 也可应用于蛋白质芯片的制备<sup>[16, 17]</sup>. 制备蛋白质芯片的主要困难之一是需要保持蛋白质的活性. 首先, 在荧光标记蛋白质的时候, 对反应体系中被检测的蛋白质需要进行适度的荧光标记. 如果每个蛋白质分子上标记的荧光分子过少, 则会影响到芯片检测蛋白质的灵敏度; 但如果每个蛋白质分子上标记的荧光分子过多, 则可能影响蛋白质的活性. 其次, 在固定化的过程中, 需要选择最佳的方案, 使蛋白质保持最好的结合能力. 影响因素包括耦联化学、缓冲液、制备蛋白质阵列和固定时所用的温度、湿度等. 最后, 在芯片表面抗原-抗体进行相互作用反应时所用的温度、湿度及探针蛋白质与靶蛋白质的浓度等也会影响其反应效率.

1.3 信号检测 最常用的荧光标记法使用激光共聚焦荧光扫描仪进行信号检测. 目前荧光检测主要有2种: 激光共聚焦荧光显微扫描和CCD荧光显微照相检测. 前者检测灵敏度、分辨率均较高, 但扫描时间长; 后者扫描时间短, 但灵敏度和分辨率不如前者. 目前的荧光检测系统还有待进一步完善与发展. 有研究者正试图绕过荧光标记, 建立新的检测系统, 以提高信号检测的灵敏度.

## 2 生物芯片在消化系统疾病研究中的应用

2.1 在消化系统肿瘤研究中的应用 Lu et al<sup>[18]</sup>应用cDNA芯片筛查了正常黏膜组织、轻度不典型增生、中度不典型增生、原位癌和鳞状细胞癌5个级别食管病变组织

细胞基因表达谱的改变,通过聚类分析发现了一批与食管癌发生、发展有关的基因。Kihara et al<sup>[19]</sup>应用基因表达谱芯片技术从20例应用同一化疗方案治疗的食管癌患者中发现大约有52个基因与术后生存率和化疗敏感性有关,并指出基因化疗敏感性积分与患者的预后具有显著相关性。陈少全 et al<sup>[20]</sup>利用cDNA芯片检测5例胃腺癌组织,发现上调基因11条,下调基因16条,下调的基因中有2条新基因。

李瑶 et al<sup>[21]</sup>从2例原发性肝细胞癌标本的4次重复实验筛选到1000条在肝细胞癌中差异表达的基因。Okabe et al<sup>[22]</sup>采用包含23040个基因的芯片分析了20例肝癌和癌旁组织基因表达的差异,发现促有丝分裂基因在大多数患者中的表达上调,HBV阳性肝癌中,表达水平改变的基因大多数编码代谢致癌物和抗癌药的酶类,与HCV阳性肝癌中基因表达的改变不同。

金钢 et al<sup>[23]</sup>用含4096个人cDNA基因的芯片对3例临床切除的胰腺癌和正常胰腺标本的基因表达谱进行分析,结果筛选出在3例胰腺癌和正常胰腺组织中均有差异表达的基因398条,其中新基因289条,旧基因109条。从旧基因中筛选出表达有显著差异的基因37条,其中在胰腺癌组织中上调基因20条,下调基因17条。在差异表达的基因中,有一些与肿瘤发生的发展有密切关系。张乐之 et al<sup>[24]</sup>用蛋白质芯片技术定量测定42名正常人、30例胰腺癌和16例胰腺炎患者血清12种肿瘤标志物的变化并对检测的效果进行评价。研究发现胰腺癌患者CA19-9、CA242和CA153明显升高,该蛋白质芯片测定的敏感性为70%,特异性为89.7%,阳性预测值为77.8%,阴性预测值为88.1%。虞先浚 et al<sup>[25]</sup>利用cDNA芯片分析胰腺癌相关基因表达谱,发现MBD1、EDG1等基因和过甲基化表达调控可能在胰腺癌发病机制中起关键作用。

Frantz et al<sup>[26]</sup>构建人结肠特异性cDNA芯片,筛选结肠癌、正常结肠黏膜和结肠转移灶的基因表达情况,发现与正常组织相比,其中59条是在癌组织中表达水平上调2倍和2倍以上的基因。Soeth et al<sup>[27]</sup>采用芯片检测CEA介导的结肠癌细胞基因表达谱的改变,通过273条基因的筛查,发现CEA改变不同癌相关基因组,特别是细胞周期和凋亡基因,CEA影响结肠癌细胞的凋亡,是结肠癌细胞的永生性因子。Alon et al<sup>[28]</sup>用代表6500个基因的寡核苷酸芯片研究结肠癌基因表达谱,并用表达谱数据对基因和组织进行聚类分析,广泛揭示了基因表达图谱的相关性。通过这种方法,可将基因分成功能群,用于疾病发生及临床诊断等方面的研究。有学者将结肠癌患者与非癌对照者的血清或排泄物样品通过蛋白质芯片进行了研究,分别用5种蛋白质芯片来分析,发现有一个13.8 kD的特殊相关蛋白,存在于结肠癌及其癌前病变患者的血清中,而在非癌或克隆病以及溃疡性结肠炎等良性肠病的患者中该蛋白缺如。因此通过检测血中是否有该蛋白存在可确定肠病

的良恶性并对结肠癌做出早期筛查。邓安梅 et al<sup>[29]</sup>采用肿瘤诊断用蛋白质芯片对结肠直肠癌患者以及正常对照组、疾病对照组的血清进行检测分析,结果发现CEA、CA19-9、CA242联合检测结肠直肠癌患者血清阳性率可达83.3%。

2.2 在幽门螺杆菌(Hp)感染相关性疾病研究中的应用 Hp感染的诊断至今仍然存在诸多问题,最根本的原因在于目前的方法不能同时兼备很高的灵敏性、特异性和易操作性。目前普遍采用电泳法,其结果有较大的误差,易造成污染和假阴性,且多为检测单一基因,效率低。基因芯片技术具有较高的灵敏性,用多种多点同步杂交法检测靶基因和自动化检测可确保检测的特异性和客观性。还可以对结果进行定量,对研究Hp与消化系统疾病的关系,指导Hp相关性疾病的治疗有重要价值。Hp与胃癌的发生有密切关系,Hp的长期感染可导致胃黏膜的恶变。胃癌的形成是在多种因素作用下,使胃黏膜逐步发展到癌前病变,再发展到胃癌的渐进过程。正常胃黏膜到癌前病变,以及癌前病变到胃癌的变化过程均存在特征性差异表达基因,应用基因芯片技术研究这些差异表达基因对于了解胃癌发生、发展和转归,指导临床治疗均具有重要意义。

Maeda et al<sup>[30]</sup>用cDNA芯片技术研究发现CagA阳性Hp上调胃癌细胞株2304条基因中的8条,其中6条基因经RT-PCR证实,等位基因cagE阴性突变不能上调这些基因。Israel et al<sup>[31]</sup>应用Hp全基因组芯片分析从不同临床相关疾病分离的Hp基因组差异,发现与致十二指肠溃疡菌株G1.11相比,B128菌株感染沙鼠后引起更严重的胃炎、溃疡和黏膜细胞增生凋亡紊乱。Salama et al<sup>[32]</sup>用Hp全基因组芯片检测不同菌株之间基因的改变,发现22%的基因对于1个或者多个菌株是非必需的,进而确定了Hp的1281条核心基因。阎小君 et al<sup>[33]</sup>制备Hp DNA芯片和Hp蛋白质芯片,以检测Hp及对Hp基因进行定性、定量及结构分析。同时通过mRNA差异显示技术从胃癌细胞株和正常胃黏膜细胞株中筛选出了154个差异表达基因,并对其中35个片段进行克隆和分析,已筛选出19个新序列。这些初步研究表明,基因芯片技术在基因分型、毒力相关基因以及对宿主基因表型的研究方面存在巨大的应用潜力和前景。

2.3 在病毒性肝炎研究中的应用 为了正确选择抗病毒治疗药物及评价其临床疗效,除了生化、免疫和病理指标外,还必须明确肝炎病毒的核酸结构和体液病毒核酸的含量。基因芯片技术能对所有肝炎病毒的分型、变异、突变和病毒核酸含量进行高通量、平行检测<sup>[34-37]</sup>。拉米夫定抗HBV治疗中常出现的YMDD变异,检测分析其耐药性,对于正确选择治疗病例,制订最佳治疗方案及提高临床疗效具有重要意义。基因芯片的高通量、平行检测技术针对引起YMDD变异的众多基因突变位点设计探针,根据杂交信号判定HBV的YMDD变异,得

出是否产生耐药性的结论<sup>[38, 39]</sup>. Livache et al<sup>[37]</sup>将HCV的5' UTR区及其型特异探针固定于硅芯片上, 与不同标本的、扩增标记的DNA样品杂交, 通过藻红蛋白-链亲和素耦联物与生物素结合, 在荧光显微镜下即可观察结果. 该芯片已成功区分血清标本中的1和2型HCV, 灵敏度很好, 且空间分辨率很高. Honda et al<sup>[40]</sup>用cDNA芯片技术发现HBV感染的肝细胞中, 炎症相关基因表达水平的下调改变较为突出, 而HCV感染的肝细胞中, 以抗炎基因表达上调为主, 提示两类病毒有不同的致病机制.

随着DNA结合蛋白研究的深入, 受组合化学、抗体库和随机噬菌体肽库技术的启发, 人们构建了随机核酸库并从中筛选出与靶蛋白特异结合的核酸配基, 此核酸配基的筛选过程称之为SELEX技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX). 与蛋白类抗体相比, 核酸配基具有许多优越性: 作用的靶分子范围更广、配基与靶分子的结合能力与特异性更强、动力学参数可依体外诊断条件的要求而改变, 不受抗原毒性和免疫原性的限制, 特异性和亲和力不受组织或样本中非靶蛋白的干扰, 体外人工化学合成实现标准化生产, 在合成时可随意连接其他功能基团和分子等. 选择针对肝炎免疫应答过程中特异性标志物及相关反应蛋白筛选核酸配基, 人工合成后结合于固相载体制作基因芯片, 即可实现基因芯片技术的病毒性肝炎免疫标志物及免疫应答过程中的细胞因子、细胞周期、细胞凋亡等的免疫学检测, 同时应用荧光淬灭原理将核酸配基作为桥梁, 标记两种相互淬灭的荧光素, 建立新型的非核酸(如蛋白质)的定性和定量基因诊断方法. 这种方法可以解决一张芯片同时检测抗原抗体的技术难题, 弥补抗体在蛋白质芯片诊断领域中应用的不足<sup>[39]</sup>.

总之, 基因芯片技术因其可在一次反应中进行信息的平行分析, 而受到众多研究者的瞩目, 特别是在人类基因组计划研究工作中的应用<sup>[41-56]</sup>, 不仅极大地促进了该项工作的进行, 也使芯片技术在短短的几年间得到了长足地发展, 并迅速在杂交测序以外的领域得到广泛的应用<sup>[57-65]</sup>. 利用生物芯片的高通量特性, 系统地研究生物体系表达的蛋白质功能及其相互作用, 使蛋白质芯片在最近几年有了迅速的发展<sup>[66, 67]</sup>. 不断涌现的新技术可以加速蛋白质芯片的发展, 如将寡核苷酸阵列转化为多肽和蛋白质阵列的核糖体展示技术, RNA多肽融合技术, 寡核苷酸标签配体技术和大规模的利用基因替换与RNA抑制进行的基因敲除技术. 在检测技术方面, 荧光共振能量转换和原子力显微镜都可以用于蛋白质芯片研究. 蛋白质芯片之所以比DNA芯片发展慢, 主要还是因为蛋白质本身的变化太多, 如何保证检测结果的可重复性, 如何降低成本, 这些都需要科学界进一步加深对蛋白质结构和功能的理解, 需要其他辅助技术的成熟. 生物芯片作为一项极具应用前景和

开发价值的新兴技术, 他的产业化和规模化已是指日可待<sup>[68-70]</sup>. 生物芯片发展的最终目标是将样品制备、化学反应到检测的整个分析过程集成化以获得所谓的微型全分析系统(micro total analytical system)或称缩微芯片实验室(lab-on-a-chip). 而且, 也出现了将样品制备、化学反应和分析检测部分结合的芯片. 缩微芯片实验室取得的巨大成功, 使得生物芯片的研究更是如火如荼<sup>[71, 72]</sup>.

### 3 参考文献

- Graves DJ. Powerful tools for genetic analysis come of age. *Trends Biotechnol* 1999;17:127-134
- Steinrucke P, Aldinger U, Hill O, Hillisch A, Basch R, Diekmann S. Design of helical proteins for real-time endoprotease assays. *Anal Biochem* 2000;286:26-34
- Li B, Chang T, Larson A, Ding J. Identification of mRNAs expressed in tumor-infiltrating lymphocytes by a strategy for rapid and high throughput screening. *Gene* 2000;255:273-279
- Hernaiz M, Liu J, Rosenberg RD, Linhardt RJ. Enzymatic modification of heparan sulfate on a biochip promotes its interaction with antithrombin III. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:292-297
- Xiao Z, Jiang X, Beckett ML, Wright GL. Generation of a baculovirus recombinant prostate-specific membrane antigen and its use in the development of a novel protein biochip quantitative immunoassay. *Protein Expr Purif* 2000;19:12-21
- Check W. Upping the ante in biochip research. *CAP Today* 2000;14:50-54
- Weinberger SR, Morris TS, Pawlak M. Recent trends in protein biochip technology. *Pharmacogenomics* 2000;1:395-416
- Marshall A, Hodgson J. DNA chips: an array of possibilities. *Nat Biotechnol* 1998;16:27-31
- Boguski MS, McIntosh MW. Biomedical informatics for proteomics. *Nature* 2003;422:233-237
- Emili A, Cagney G. Large-scale functional analysis using peptide or protein arrays. *Nat Biotechnol* 2000;18:393-397
- Uetz P, Giot L, Cagney G, Mansfield TA, Judson RS, Knight JR, Lockshon D, Narayan V, Srinivasan M, Pochart P, Qureshi Emili A, Li Y, Godwin B, Conover D, Kalbfleish T, Vijayadamodar G, Yang M, Johnston M, Fields S, Rotherg JM. A comprehensive analysis of protein-protein interactions in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 2000;403:623-627
- Cheung VG, Morley M, Aguilar F, Massimi A, Kucherlapati R, Childs G. Making and reading microarrays. *Nat Genet* 1999;21(Suppl):15-19
- Hacia JG, Makalowski W, Edgemon K, Erdos MR, Robbins CM, Fodor SP, Brody LC, Collins FS. Evolutionary sequence comparisons using high-density oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1998;18:155-158
- Livache T, Bazin H, Mathis G. Conducting polymers on microelectronic devices as tools for biological analyses. *Clin Chim Acta* 1998;278:171-176
- Livache T, Fouque B, Roget A, Marchand J, Bidan G, Teoule R, Mathis G. Polypyrrole DNA chip on a silicon device: example of hepatitis C virus genotyping. *Anal Biochem* 1998;255:188-194
- Lueking A, Horn M, Eickhoff H, Bussow K, Lehrach H, Walter G. Protein microarrays for gene expression and antibody screening. *Anal Biochem* 1999;270:103-111
- MacBeath G, Schreiber SL. Printing proteins as microarrays for high throughput function determination. *Science* 2000;289:1760-1763
- Lu J, Liu Z, Xiong M, Wang Q, Wang X, Yang G, Zhao L, Qiu Z, Zhou C, Wu M. Gene expression profile changes in initiation and progression of squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Cancer* 2001;91:288-294

- 19 Kihara C, Tsunoda T, Tanaka T, Yamana H, Furukawa Y, Ono K, Kitahara O, Zembutsu H, Yanagawa R, Hirata K, Takagi T, Nakamura Y. Prediction of sensitivity of esophageal tumors to adjuvant chemotherapy by cDNA microarray analysis of gene-expression profiles. *Cancer Res* 2001;61:6474-6479
- 20 陈少全, 陈菊祥, 施靖华, 胡志前, 应康, 唐榕, 李瑶, 符薇, 谢毅, 毛裕民. 基因表达谱芯片在筛选胃癌相关基因中的应用. 第二军医大学学报 2001;22:523-526
- 21 李瑶, 袁敏燕, 吴超群, 曹跃琼, 康榕, 陈沁, 石学银, 胡志前, 谢毅, 毛裕民. 用基因表达谱芯片研究人正常肝和肝细胞癌中差异表达的基因. 遗传学报 2000;27:1042-1048
- 22 Okabe H, Satoch S, Kato T, Kitahara O, Yanagawa R, Yamaoka Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Nakamura Y. Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cDNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumor progression. *Cancer Res* 2001; 61: 2129-2137
- 23 金钢, 胡先贵, 应康, 李瑶, 唐榕, 唐岩, 景在平, 谢毅, 毛裕民. 基因表达谱芯片在胰腺癌相关基因筛选中的应用研究. 第二军医大学学报 2000;21:819-823
- 24 张乐之, 龚燕芳, 沈茜, 徐忠玉, 万里军. 胰腺癌患者血清十二种肿瘤标志物的变化. 胰腺病学 2002;2:151-154
- 25 虞先浚, 龙江, 傅德良, 张群华, 倪泉兴. 利用 cDNA 微阵列技术分析胰腺癌相关基因表达谱. 中华实验外科杂志 2002;19:302-303
- 26 Frantz DJ, Hughes BG, Nelson DR, Murray BK, Christensen MJ. Cell cycle arrest and differential gene expression in HT-29 cells exposed to an aqueous garlic extract. *Nutr Cancer* 2000; 38:255-264
- 27 Soeth E, Wirth T, List HJ, Kumbhani S, Petersen A, Neumaier M, Czubyko F, Juhl H. Controlled ribozyme targeting demonstrates an antiapoptotic effect of carcinoembryonic antigen in HT29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001;7:2022-2030
- 28 Alon U, Barkai N, Notterman DA, Gish K, Ybarra S, Mack D, Levine AJ. Broad patterns of gene expression revealed by clustering analysis of tumor and normal colon tissues probed by oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6745-6750
- 29 邓安梅, 仲人前, 陈孙孝, 周晔, 孔宪涛. 用蛋白质芯片技术检测结肠癌患者的肿瘤标志物. 中华消化杂志 2002;22:501-502
- 30 Maeda S, Otsuka M, Hirata Y, Mitsuno Y, Yoshida H, Shiratori Y, Masuho Y, Muramatsu M, Seki N, Omata M. cDNA microarray analysis of *Helicobacter pylori*-mediated alteration of gene expression in gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:443-449
- 31 Israel DA, Salama N, Arnold CN, Moss SF, Ando T, Wirth HP, Tham KT, Camorlita M, Blaser MJ, Falkow S, Peck RM Jr. *Helicobacter pylori* strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;107:611-620
- 32 Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, Tompkins L, Falkow S. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14668-14673
- 33 阎小君, 苏成芝. 生物芯片技术在 Hp 诊断和研究中的应用. 世界华人消化杂志 1999;7:737-739
- 34 Vo Dinh T, Alarie JP, Isola N, Landis D, Wintenberg AL, Ericson MN. DNA biochip using a phototransistor integrated circuit. *Anal Chem* 1999;71:358-363
- 35 Chambers J, Angulo A, Amaratunga D, Guo H, Jiang Y, Wan JS, Bittner A, Frueh K, Jackson MR, Peterson PA, Erlander MG, Ghazal P. DNA microarrays of the complex human cytomegalovirus genome: profiling kinetic class with drug sensitivity of viral gene expression. *J Viral* 1999;73:5757-5766
- 36 Ruano JM, Benoit VV, Aitchison JS, Cooper JM. Flame hydrolysis deposition of glass on silicon for the integration of optical and microfluidic devices. *Anal Chem* 2000;72:1093-1097
- 37 Livache T, Fouque B, Roget A, Marchand J, Bidan G, Teoule R, Mathis G. Polypyrrole DNA chip on a silicon device: example of hepatitis C virus genotyping. *Anal Biochem* 1998;255:188-194
- 38 Mendoza LG, McQuary P, Mongan A, Gangadharan R, Brignac S, Eggers M. High-throughput microarray-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Biotechniques* 1999; 27:778-780
- 39 Odde DJ, Renn MJ. Laser-guided direct writing for applications in biotechnology. *Trends Biotechnol* 1999;17:385-389
- 40 Honda M, Kaneko S, Kawai H, Shirota Y, Kobayashi K. Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology* 2001;120:955-966
- 41 Hacia JG, Fan JB, Ryder O, Jin L, Edgemon K, Ghandour G, Mayer RA, Sun B, Hsie L, Robbins CM, Brody LC, Wang D, Lander ES, Lipshutz R, Fodor SP, Collins FS. Determination of ancestral alleles for human single-nucleotide polymorphisms using high-density oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999; 22:164-167
- 42 Khan J, Bittner ML, Chen Y, Meltzer PS, Trent JM. DNA microarray technology: the anticipated impact on the study of human disease. *Biochim Biophys Acta* 1999;1432:M17-M28
- 43 Lipshutz R, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Gene* 1999;21(1 Suppl):20-24
- 44 Hacia JG, Collins FS. Mutational analysis using oligonucleotide microarrays. *J Med Genet* 1999;36:730-736
- 45 Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeo stasis. *Nat Genet* 1999;22:239-247
- 46 Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl):10-14
- 47 Brown PO, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA micro arrays. *Nat Genet* 1999;21:33-37
- 48 Panda S, Sato TK, Hampton GM, Hogenesh JB. An array of insights: application of DNA chip technology in the study of cell biology. *Trends Cell Biol* 2003;13:151-156
- 49 Lehman TA, Haffty BG, Carbone CJ, Bishop LR, Gumbs AA, Krishnan S, Shields PG, Modali R, Turner BC. Elevated frequency and functional activity of a specific germ-line p53 intron mutation in familial breast cancer. *Cancer Res* 2000;60: 1062-1069
- 50 Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC, Willi N, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999;59:803-806
- 51 Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, Pergamenschikov A, Williams CF, Jeffrey SS, Botstein D, Brown PO. Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999;23:41-46
- 52 Wang K, Gan L, Jeffery E, Gayle M, Gown AM, Skelly M, Nelson PS, Ng WV, Schummer M, Hood L, Mulligan J. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarrays. *Gene* 1999;229:101-108
- 53 Wang HT, Kong JP, Ding F, Wang XQ, Wang MR, Liu LX, Wu M, Iiu ZH. Analysis of gene expression profile induced by EMP-1 in esophageal cancer cells using cDNA microarray. *World J Gastroenterol* 2003;9:392-398
- 54 Yang SH, Kim JS, Oh TJ, Kim MS, Lee SW, Woo SK, Cho HS, Choi YH, Kim YH, Rha SY, Chung HC, An SW. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using cDNA microarray. *Int J Oncol* 2003;22:741-750
- 55 Risinger JI, Maxwell GL, Chandramouli GV, Jazaeri A, Aprelikova O, Patterson T, Berchuck A, Barrett JC. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. *Cancer Res* 2003; 63:6-11
- 56 Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, Zhu CH, Zhou XM, Liu XL, Chen Y,

- Bao WY. Difference of gene expression profiles between esophageal carcinoma and its pericancerous epithelium by gene chip. *World J Gastroenterol* 2003;9:417-422
- 57 Liu HC, He Z, Rosenwaks Z. Application of complementary DNA microarray (DNA chip) technology in the study of gene expression profiles during folliculogenesis. *Fertil Steril* 2001; 75:947-955
- 58 Mukaiyama T. Molechlar and cellular biological analysis on cancer cachexia syndrome. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:883-891
- 59 Mikhailovich V, Lapa S, Gryadunov D, Sobolev A, Strizhkov B, Chemyh N, Skotnikova O, Irtuganova O, Moroz A, Litvinov V, Vladimirkii M, Perelman M, Chernousova L, Erokhin V, Zasedatelev A, Mirzabekov A. Identification of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by hybridization, PCR, and ligase detection reaction on oligonucleotide microchips. *J Clin Microbiol* 2001;39:2531-2540
- 60 Kurian KM, Watson CJ, Wyllie AH. DNA chip technology. *J Pathol* 1999;187:267-271
- 61 Hacia JG. Resequencing and nutational analysis using oligonucleotide microarrays. *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl 1):42-47
- 62 Chen YJ, Kodell R, Sistare F, Thompson KL, Morris S, Chen JJ. Normalization methods for analysis of microarray gene-expression data. *J Biopharm Stat* 2003;13:57-74
- 63 Bae DS, Hanneman WH, Yang RS, Campain JA. Characterization of gene expression changes associated with MNNG, arsenic, or metal mixture treatment in human keratinocytes: application of cDNA microarray technology. *Environ Health Perspect* 2002;6:931-941
- 64 Hoyt PR, Tack L, Jones BH, Van Dinther J, Staat S, Doktycz MJ. Automated high-throughput probe production for DNA microarray analysis. *Biotechniques* 2003;34:402-407
- 65 Presneau N, Mes Masson AM, Ge B, Provencher D, Hudson TJ, Tonin PN. Patterns of expression of chromosome 17 genes in primary cultures of normal ovarian surface epithelia and epithelial ovarian cancer cell lines. *Oncogene* 2003;22:1568-1579
- 66 Emili AQ, Cagney G. Large scale functional analysis using peptide or protein arrays. *Nat Biotechnol* 2000;18:393-397
- 67 de Wildt RM, Mundy CR, Gorick BD, Tomlinson IM. Antibody arrays for high-throughput screening of antibody antigen interactions. *Nat Biotechnol* 2000;18:989-994
- 68 Ozawa K. Perspectives on postgenome medicine: Hematological diseases. *Nippon Rinsho* 2001;59:59-64
- 69 Greenberg SA. DNA microarray gene expression analysis technology and its application to neurological disorders. *Neurology* 2001;57:755-761
- 70 Cuzin M. DNA chips: a new tool for genetic analysis and diagnostics. *Transfus Clin Biol* 2001;8:291-296
- 71 Cheng J, Sheldon EL, Wu L, Uribe A, Gerrue LO, Carrino J, Heller MJ, O'Connell JP. Preparation and hybridization analysis of DNA/RNA from E. coli on microfabricated bioelectronic chips. *Nature Biotech* 1998;16:541-546
- 72 Kricka LJ. Microchips, microarrays, biochips and nanochips: personal laboratories for the 21<sup>st</sup> century. *Clin Chim Acta* 2001; 307:219-223

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台

World Journal of Gastroenterology® (ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R) 2003 年由双月刊改为月刊, 加快刊出周期, 展示我国在国际上的食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、Hp 等方面基础和临床研究的成果。

WJG 1998 年被美国科学引文索引(SCI-E)收录。SCI-E 收录文献的作者、题目、源期刊、摘要、关键词等以外, 还收录论文的参考文献, 从而把一篇论文和其他论文之间有意义的联系勾画出来, 也就是把发表论文的两位作者和两位作者群体之间的学术联系显示出来等特点。作为一种比较客观和定量的评价方式之一, 已愈来愈受到科学界的重视。当 WJG 出版 20 天后, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 ISI Web of SCIENCE(<http://www.isinet.com/isi/journals/index.html>)上看到论文的摘要、参考文献、被引用的次数、关键词、单位名称、通讯地址等信息。

WJG 1998 年被美国《医学索引》(*Index Medicus* / MEDLINE)收录。WJG 电子版摘要及全文在印刷版出版前 15 天, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>)上阅读到论文的摘要及全文, 包括彩色、黑白、线条图照片。世界胃肠病学杂志社将 WJG 和世界华人消化杂志出版的过刊和现刊全部放在 [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com) 上供国际和国内消化病学者免费使用。WJG 是惟一全面反映我国消化学专家研究成果的平台之一, 让世界更多的学者在 PubMed 或 [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com) 上免费看到来自我国胃肠病学和肝病专家撰写的具有中国特色的创新原始论文。

总之, WJG 提供了一个与世界胃肠病学和肝病专家进行有效的学术交流平台, 促进消化病学研究成果的快速发展。

(世界胃肠病学杂志社)