

• 综述 •

表面增强激光解析电离-飞行时间-质谱技术在妇科肿瘤中的应用现状和前景

戴哲 朱晓明

随着人类基因组计划的完成,近几年科学家对于基因,蛋白质的研究比以往更深入,尤其是蛋白组学研究这一领域,越来越受到人们的重视。与此同时,表面增强激光解析电离-飞行时间-质谱(SELDI-TOF-MS)技术作为一种全新的蛋白组学研究手段也开始发展起来。而妇科恶性肿瘤作为女性常见病,对女性健康造成巨大的损害,而近几年得以不断应用和发展的 SELDI-TOF-MS 技术却因为其得天独厚的优势在妇科恶性肿瘤方面有所突破,现就 SELDI-TOF-MS 技术在常见妇科恶性肿瘤方面的应用现状和前景作一篇综述。

一、SELDI-TOF-MS 的原理以及特点

SELDI-TOF-MS 分为蛋白质芯片,飞行质谱和分析软件三个部分^[1],而蛋白质芯片是 SELDI-TOF-MS 技术的关键。蛋白质芯片根据芯片表面的修饰不同分为化学表面修饰和生物表面修饰。化学表面芯片又可分为疏水、亲水、弱阳离子交换、强阴离子交换、金属离子螯合等类型。化学芯片是利用蛋白质的亲水性或疏水性特异性地结合目标蛋白标志物。而生物表面芯片可分抗原-抗体、受体-配体、DNA-蛋白质、酶等芯片,是利用抗原、抗体结合或供体、受体结合等来分离特异性蛋白。而飞行质谱就是激光解析电离飞行时间质谱仪,通过激光脉冲辐射将样品转化为气态离子并按照质核比在仪器场中飞行时间不一而分离,然后绘制一幅质谱图。分析软件,就是对仪器绘制的大量质谱图数据进行分析,并且与其他图谱进行比较,从而得出相关特异性蛋白。

相对于以往的蛋白质研究技术,SELDI-TOF-MS 技术具有以下特点:(1)可直接利用粗生物进行分析,如血清,体液和尿等;(2)需要样品量少,0.5~5 μl,或 2000 个细胞即可检测;(3)高通量,操作自动化;(4)可发现低丰度,小分子量蛋白质,并能测定疏水蛋白质特别是膜蛋白质;(5)灵敏度高;(6)可快速发现多个蛋白标志物;(7)特异性高;(8)功能广^[2]。

由于以上特点,SELDI-TOF-MS 技术在当今临床中得到广泛应用,尤其在诊断、鉴别等妇科肿瘤的综合应用上发挥着越来越大的作用。

二、在人绒毛膜癌中的临床应用

绒毛膜癌简称绒癌,属于一种高度恶性滋养细胞肿瘤,来源于胎盘滋养细胞。由于肿瘤的组织学来源独特,化疗技术的不断进步,绒毛膜癌的预后大为改善,死亡率也大幅度下降,然而对于一些耐药患者的治疗效果却不能令人满意,因此对于绒癌耐药的研究越来越受到学者的广泛重视。

国内学者杨晓丹等^[3]利用蛋白质时间飞行质谱仪及其 CM-

10 型弱阳离子交换芯片对人绒癌细胞株 JAR 和耐药细胞株 JAR/MTX 的蛋白质进行检测和分析,发现了一系列差异性表达的蛋白。对于人绒癌细胞株 JAR 和耐药细胞株 JAR/MTX 提取的分泌蛋白进行检测发现,M/Z 为 11 555 的蛋白在 JAR 中高表达,在 JAR/MTX 中低表达。而对 JAR 和 JAR/MTX 提取的胞质蛋白检测分析发现,M/Z 分别为 8132、10 738 的蛋白在 JAR/MTX 中呈高表达,在 JAR 中呈低表达。

以上结果表明,应用 SELDI-TOF-MS 技术可以筛选出人绒癌细胞株 JAR 和耐药细胞株 JAR/MTX 两者之间的差异性蛋白,并通过对于差异性蛋白的探讨,为今后人绒毛膜癌耐药性的研究提供依据和理论支持。尽管如此,筛选出的差异性蛋白仍需通过血清,组织标本进行更为可靠的证实。

三、在卵巢癌中的临床应用

卵巢癌是妇科常见的一种恶性肿瘤,其发病率在宫颈癌和子宫内膜癌之后,位居妇科恶性肿瘤第三位,但死亡率却超过二者之和,位居妇科恶性肿瘤第一位^[4]。

1. 卵巢癌的早期诊断:卵巢癌的临床分期分为四期,为 I、II、III、IV 期。大多数卵巢癌患者在晚期才被诊断。只有约 25% 的患者在发病早期被正确诊断^[5]。因此,要降低卵巢癌的死亡率,寻求一种行之有效的早期卵巢癌诊断方法极为重要。

Wu 等^[6]运用 SELDI 技术对 35 例卵巢癌患者和 30 例年龄相仿的健康对照者进行蛋白质谱检测,发现 M/Z 为 11 537 的蛋白质在卵巢癌患者血浆中表达,而在正常对照组中不表达。M/Z 为 5147 和 8780 的蛋白质在卵巢癌患者血浆中不表达,而在正常对照组中表达。经过软件分析,其形成的诊断模型通过交叉验证,敏感性为 84%,特异性为 89%。

Wang 等^[7]对 33 例卵巢癌晚期患者和 31 例年龄近似的健康对照者血浆进行蛋白质监测,发现 7 个差异性蛋白,其中 5 个 M/Z 为 4099、5488、4144、4479 和 3940 的蛋白质在卵巢癌晚期患者血浆中表达升高,M/Z 为 13 783 和 8588 的蛋白质在卵巢癌晚期患者血浆中表达降低,而其形成的诊断模型对 11 例卵巢癌早期患者进行盲法测试,准确率达到 81.82%。

国内陈翎等^[8]运用 SELDI 技术和 WCX2 芯片技术对 55 例卵巢癌患者血清和 60 例健康者进行血清检测并筛选肿瘤标志物。结果 6 个蛋白质(M/Z 为 11 500、11 650、11 800、15 800、16 000、16 250)构成的诊断模型 I 鉴别卵巢癌和对照组的敏感性为 94.5%,特异性为 93.3%,准确率达到 96.5%;而 6 个 M/Z 为 11 590、11 700、12 000、14 800、15 500、15 900 的蛋白构成的诊断模型 II 鉴别卵巢癌 I 期与对照组的敏感性为 82.4%,特异性为 90.0%,准确率达到 88.3%;而 5 个 M/Z 为 11 600、11 750、16 100、16 150、16 200 蛋白质组合形成的诊断模型 III 鉴别 I 期卵巢癌和 II~IV 期卵巢癌的敏感性为 92.1%,特异性为 94.1%,准确率为 90.9%。

以上文献说明,SELDI 技术有助于卵巢癌的诊断,而其筛选出来的差异性蛋白组合对于早期卵巢癌的鉴别诊断具有一定的

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.122

基金项目:国家自然科学基金(31000660)

作者单位:710038 西安,第四军医大学口腔医学系学员三队(戴哲);第四军医大学唐都医院妇产科(朱晓明)

通讯作者:朱晓明,Email:rao_yu_zxm@163.com

临床意义。然而,对于更准确差异性蛋白的获得,更大的样本试验是必不可少的。

2. 对卵巢癌进行病理诊断:通过对卵巢癌进行病理诊断,临床上治疗卵巢癌将根据其不同病理分型采取相应的治疗方法:Jia等^[9]运用 SELDI 技术对 55 例卵巢癌患者以及 20 例健康妇女的组织进行蛋白质谱检测,发现有三个 M/Z 为 5221、11 059 和 11 636 的蛋白质有明显差异,这些蛋白质对于癌症发生和转移有着重大意义,并对卵巢癌的诊断以及预后可能有着重要提示。更为重要的是,Jia 等通过对卵巢浆液性癌和恶性子宫内膜样癌的质谱鉴别中找到两种差异性蛋白,其 M/Z 为 3622 和 4778,在卵巢浆液性癌中明显升高。

Su 等^[10]对 392 个血清样本进行 CA125、转甲状腺素蛋白、转铁蛋白和载脂蛋白 A-I 的含量检测,其中血清样本分别来自正常妇女,良性卵巢肿瘤患者,存在潜在低恶性卵巢肿瘤患者,早期卵巢癌患者和晚期卵巢癌患者。通过质谱数据分析,来自所有组织类型的卵巢癌(包括浆液性、黏液性和子宫内膜样腺癌)的蛋白诊断模型 I(含 CA125、转甲状腺素蛋白、转铁蛋白和载脂蛋白 A-I)鉴别正常样本和低恶性卵巢肿瘤样本,敏感性为 91%,特异性为 92%;而仅来自黏液性卵巢癌的蛋白构成的诊断模型鉴别正常样本和黏液性低恶性肿瘤样本,敏感性为 90%。而单独运用 CA125 分别鉴别正常样本和低度恶性潜能肿瘤,其敏感性为 46%。而利用转甲状腺素蛋白、转铁蛋白和载脂蛋白 A-I 构成的诊断模型 II 对正常样本和所有组织类型的低度恶性潜能肿瘤进行鉴别,其敏感性为 73%。利用诊断模型 II 对正常样本和黏液性早期卵巢癌进行鉴别,敏感性为 95%,特异性为 86%。

以上文献结果表明,利用 SELDI 技术对于卵巢癌与癌前病变的病理鉴别有一定的应用前景,而应用多种蛋白标志物相对于单一肿瘤标志物更有助于卵巢癌的病理诊断。但是仍需要发现更有说服力的蛋白标志物来鉴别不同病理类型卵巢癌,同时,对于不同病理类型的卵巢癌,相互之间的差异性蛋白仍然需要大量的样本试验去获得和证实。

3. 判断卵巢癌的预后和复发:卵巢癌的复发多在 3 年之内,早期卵巢癌治疗不当复发率约为 19%,晚期卵巢癌复发率则为 60%~85%。有效评价卵巢癌的术后以及判断复发情况极为重要。

国内学者赵晋等^[11]运用该技术联合 CM10 技术对 9 例卵巢癌患者跟踪随访采集的 37 份血清样本(7 份样本来自卵巢癌术前,22 份来自卵巢癌术后,8 份来自复发性卵巢癌患者)进行检测,发现显著差异性表达的蛋白峰有 7 个。其中 M/Z 为 1452.58 的蛋白质在术前蛋白峰值平均强度/术后蛋白峰值平均强度 > 2;而 M/Z 为 8785.20、1659.79、4253.91、5603.31 的蛋白的术前蛋白峰值平均强度/术后蛋白峰值平均强度 < 0.5。而 M/Z 为 8785.20 的蛋白的质核比与 ApoC-III 相同。而 M/Z 为 7991.89 和 8093.54 的蛋白质在卵巢癌术前,术后和复发样本中分别呈高表达,低表达和高表达。

Høgdall 等^[12]发现以间 α 胰蛋白酶 IV 内部片段,β-2 微球蛋白和转甲状腺素蛋白构成的诊断模型可以对卵巢癌患者总生存期进行预测;而结缔组织活化蛋白 3 和 β-2 微球蛋白构成的诊断模型可以对卵巢癌患者病情无恶化生存期进行预测。

以上文献表明,运用 SELDI-TOF-MS 技术,结合多种蛋白标志物可以在一定程度上对卵巢癌患者的预后和复发进行预测,并可以对卵巢癌的疗效进行判断,其差异性蛋白可能与肿瘤细

胞的增殖凋亡相关。而 SELDI-TOF-MS 用来全程监测卵巢癌的病情发展情况的可行性,仍然有赖于大样本数据的跟踪检测来证实。

4. 对耐药机制的研究:目前为止,化疗是除手术治疗卵巢癌的主要辅助治疗手段,而部分耐药性患者的治疗效果却不能让人满意。

Cadron 等^[13]结合 LMD(激光显微切割)和 SELDI 技术对 9 例卵巢癌患者组织(其中 5 个为耐铂类,4 个为铂敏感类)进行精确蛋白质谱检测,发现结合 LMD 技术可以较好地地对经过处理的卵巢癌细胞的蛋白质进行质谱检测,并能表达耐铂类细胞和铂敏感类细胞的差异性蛋白。通过此种方法,结合大量样本和验证可以更好确定准确的蛋白标志物。

文献结果显示,结合激光显微切割技术,可以纯化检测物,更利于在细胞层面对目标物进行质谱检测,也能方便找到更准确的蛋白标志物,也能对耐药性细胞的研究提供更好的理论支持,同时也是质谱技术今后的方向。

另外,Wegdam 等^[14]利用 SELDI-TOF-MS 技术对 53 例卵巢癌患者、18 例低恶性卵巢肿瘤患者和 57 例良性卵巢肿瘤患者的血清样本进行蛋白质谱检测和数据分析,同时对其中 84 例患者运用显微切割技术对肿瘤组织进行收集。结果显示,对于血清样本鉴定所获得的模型,通过交叉试验鉴别卵巢癌与良性卵巢肿瘤的准确率为 71%~81%。组织学获得的模型采取交叉试验对卵巢癌与良性卵巢肿瘤的分型鉴别的准确率达到 95%~99%。低恶性卵巢肿瘤的蛋白表达与卵巢癌和良性卵巢肿瘤的蛋白表达均不相同。然而,在血清样本中不同表达的蛋白峰值在组织裂解液样本中却没有不同表达的现象。结果提示,血清的蛋白质谱检测仍有不足之处,而结合显微切割技术的组织蛋白检测则能更好地理解卵巢癌的发生,发展,并对药物的治疗靶点进行更为深入的研究。

四、在宫颈癌中的临床应用

宫颈癌是全球妇女中发病率仅次于乳腺癌和结直肠癌的第三位恶性肿瘤,是最为常见的妇科恶性肿瘤,它是全球第二大导致妇女死亡的恶性肿瘤^[15]。

1. 宫颈癌的早期诊断:宫颈癌的预后与分期有着密切的联系,因此,宫颈癌的早期诊断对于患者的治疗有着极为重要的意义。

蔡思娜等^[16]采用 CM10 蛋白芯片分析了 24 例宫颈鳞状细胞癌患者和 25 例正常妇女的血清,发现在子宫颈癌患者血清中有 52 种蛋白表达异常,其中 M/Z 为 4173.77、5903.09、6087.12、10 716.9、6109.61 和 3397.41 呈低表达。以其结果运用软件构成两个诊断模型,M/Z 为 4173.77 的蛋白构成的诊断模型其敏感性为 75%,特异性为 96%。而以 M/Z 为 5335.81、7562.99、9287.89 构成的诊断模型其敏感度为 96.0%,特异度为 91.67%。

夏婷等^[17]利用 WCX2 芯片以 91 例早期宫颈鳞癌患者和 15 例宫颈上皮内瘤样病变 3 级患者的血清作为样本进行蛋白质谱检测,并用 55 例健康妇女血清作为对照组。使用 Biomarker Wizard 软件对结果进行分析,并建立诊断模型。结果显示,1.5~20 kU 范围内,共检测出 122 个峰值,其中 19 个具有差异性。诊断模型包括 M/Z 为 3977 和 5807 的两种蛋白,其敏感性为 97.29%,特异性为 87.78%。扩大样本并采用盲法分析,敏感性达到 94.44%,特异性达到 94.44%。结果表明使用 M/Z 为 3977 和 5807 的两种差异性蛋白有助于早期鉴别诊断宫颈癌与健康

人群。

宫颈内上皮瘤样病变为宫颈癌前病变,由人乳头瘤病毒(HPV)持续感染所致。根据病变发展状况,可分三级。I级为宫颈轻度不典型增生,癌变可能小,II级为宫颈中度不典型增生,III级为宫颈重度不典型增生及原位癌,恶性度高,早期诊断鉴别对于治疗和预后具有重要意义。Piyathilake等^[18]利用WCX2蛋白芯片对32例CIN3患者和28例CIN1患者的血浆进行蛋白质谱检测,获得的诊断模型去鉴别小样本CIN3患者与CIN1患者,敏感度为100%,特异度为100%。

应用质谱技术筛选的差异性蛋白可以鉴别宫颈癌与非癌,其构成的诊断模型对早期宫颈癌的诊断也有很大的应用前景。

2. 宫颈癌的预后和复发:宫颈癌的复发大约在2年之内,而复发率为84%。而宫颈癌的预后则与临床分期、组织学类型、淋巴结转移、治疗方法等有关。

淋巴结状况对宫颈癌分期并无太大意义,然而却能提供很多关于预后以及治疗的信息。Van Gorp等^[19]对60例子宫颈癌患者治疗之前的血清样本进行蛋白质监测,证实可以利用M/Z为2698.9、3953.2和15254.8的蛋白质确定淋巴结状态以便对患者的预后和治疗提供帮助。同时,也可帮助了解淋巴结血管间隙受累情况以及预测肿瘤复发情况和鉴别宫颈鳞癌、宫颈腺癌与宫颈鳞腺癌三者之间的差异。

Mordhorst等^[20]使用CM10和H50蛋白芯片对44名经过治疗的宫颈癌患者做血浆蛋白质谱检测,从34名患者样本中发现10种差异性蛋白,其M/Z在2022~116165之间。其中6个蛋白在无复发宫颈癌患者血浆中升高,4个蛋白在宫颈癌复发患者血浆中升高。

国内郭社珂等^[21]联合铜离子结合芯片对49例宫颈浸润癌血清样本和71例年龄相配健康女性血清样本进行蛋白质谱检测并进行数据分析,发现M/Z比为8929.31、7930.52、9127.31、8141.01、7963.06和9280.63的蛋白质在宫颈浸润癌患者血清中呈低表达。利用M/Z为8929.31的蛋白质构成分类模型,经过交叉验证,对样本分类准确率为98.33%,其敏感性为97.96%,特异性为98.59%。而对部分手术后患者进行该6个蛋白的复查。除M/Z为9280.63的蛋白略为下降,其余含量明显升高,但未达到正常标准。提示这些蛋白与宫颈浸润癌的治疗效果和预后密切相关。

通过质谱技术对宫颈癌患者血清进行检测,得到的差异性蛋白可用来对患者的预后和复发进行判断,并因此对治疗方案作出调整。同时,筛选的差异性蛋白也会是判断宫颈癌患者病情的重要指标。

五、在子宫内膜癌中的临床应用

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,是最常见的女性生殖系统肿瘤之一,并是导致死亡的第三位常见妇科恶性肿瘤。但其早期诊断一直缺乏简单、准确和损伤小的方法。因此,方便并行之有效的方法就显得极为迫切。

Takano等^[22]对65例子宫内膜癌患者和40例健康对照者通过SELDI-TOF-MS进行蛋白质谱检测,并使用软件进行分析。结果发现有统计学意义的差异性蛋白,这些蛋白可用于鉴别子宫内膜癌I期与正常对照者。其中两种蛋白标记物被纯化和鉴定为载脂蛋白A1与载脂蛋白C1的变形形式。其形成的诊断模型对40例子宫内膜癌患者和40例对照者血清构成的测试样本进行盲法试验,敏感性达到82%,特异性达到86%。

Zhu等^[23]运用WCX2蛋白芯片对70个血清样本,包括40

例子宫内膜癌患者和30例健康妇女,进行蛋白检测,获得一个含13个蛋白标志物的诊断模型,运用该诊断模型对样本进行验证,敏感性可达92.5%,特异性为100%。再对其诊断模型进行其他样本的盲法分析,敏感性为75%,特异性为60%。

Yoshizaki等^[24]对19例子宫内膜癌组织和20例正常子宫内膜组织运用SELDI技术,找到两种差异性蛋白:EC1和EC2。EC1在子宫内膜癌组织中表达升高,EC2在癌组织中表达降低。

国内韩娟等^[25]对52例子宫内膜癌患者和44例健康对照组样本采用SELDI技术结合WCX2蛋白芯片技术进行血清蛋白质谱检测。发现6个存在差异性蛋白,检测区分子子宫内膜癌和健康对照组的敏感性为77.1%~87.5%,特异性为75%~90%。而子宫内膜癌I期组与II、III、IV期组的样本血清通过蛋白质谱检测,存在M/Z为2748、4356、6442和11733的差异性蛋白,其构成的诊断模型鉴别这两组的敏感性为75.9%~82.7%,特异性为73.9%~87.0%。而子宫内膜癌高分化组与中、低分化组存在4个差异性蛋白(M/Z为5647、6888、7979和8059),构成诊断模型区别两组,敏感性为77.3%~86.4%,特异性为76.7%~86.7%。而M/Z为2748的蛋白与Histatin-31/24(Histatin-5)相符。

以上文献说明,SELDI-TOF-MS技术对于子宫内膜癌的检测是行之有效的,对早期诊断和病理分型也有应用价值。相对于传统的诊断方法,该技术拥有创伤小,方便快捷的特点。通过对子宫内膜癌的血清和组织的蛋白检测,有助于子宫内膜癌的筛查和早期诊断。

六、SELDI-TOF-MS技术的不足和前景

SELDI-TOF-MS技术目前已经在多个领域得到应用,尤其在肿瘤的蛋白检测方面,除此以外,在感染性肝炎、艾滋病、糖尿病和肾病综合征等临床方面也有一定应用。尽管如此,SELDI-TOF-MS技术作为一种新兴的技术,仍然有很多不足之处,比如:(1)低分辨率,低质量精度。(2)重复性差,由于在点样,探针固定技术等方面未完全实现机械化^[26-27]。(3)对于蛋白质本身不够精确,无法确定蛋白,不能给出C端、N端的序列,也无法知道蛋白质的构型。(4)花费昂贵,需要大量后续工作支持^[2]。因此,SELDI技术还未在临床方面得到大规模应用。

然而,任何一项新兴的技术手段都会有缺陷和不足,但随着科学不断发展,蛋白组学技术不断进步,蛋白质谱研究的不断深入,SELDI-TOF-MS技术将会更好的完善和优化,并与其他技术手段相结合,弥补其自身固有缺陷与不足,在临床应用上必将拥有更为广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Issaq HJ, Veenstra TD, Conrads TP, et al. The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292: 587-592.
- [2] Xiao Z, Prieto D, Conrads TP, et al. Proteomic patterns; their potential for disease diagnosis. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 230: 95-106.
- [3] 杨晓丹, 李巨. SELDI筛选绒癌耐氨甲蝶呤细胞株耐药相关蛋白. *中国医科大学学报*, 2011, 40: 45-47.
- [4] Zhang Hui, Kong Beihua, Qu Xun, et al. Biomarker discovery for ovarian cancer using SELDI-TOF-MS. *Gynecologic Oncology*, 2006, 102: 61-66.
- [5] Kong F, Nicole White C, Xiao X, et al. Using proteomic approaches to identify new biomarkers for detection and monitoring of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2006, 100: 247-253.
- [6] Wu SP, Lin YW, Lai HC, et al. SELDI-TOF MS profiling of plasma proteins in ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2006, 45: 26-32.

- [7] Wang J, Zhang X, Ge X, et al. Proteomic studies of early-stage and advanced ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology*, 2008, 111:111-119.
- [8] 陈翎, 邵淑丽. 卵巢癌患者血清蛋白指纹图谱检测及其临床意义. *中华临床医学杂志*, 2007, 8:11-13.
- [9] Jia L, Zhang H, Qu X, et al. Proteomic analysis reflects different histologic subtypes of epithelial ovarian cancer. *Med Hypotheses*, 2012, 78:407-409.
- [10] Su F, Lang J, Kumar A, et al. Validation of candidate serum ovarian cancer biomarkers for early detection. *Biomark Insights*, 2007, 2:369-375.
- [11] 赵晋, 汤泓, 李红霞. 卵巢癌患者术前、术后、复发及化疗过程中血清蛋白质差异表达研究. *中国实验诊断学*, 2012, 16:1038-1040.
- [12] Høgdall E, Fung ET, Christensen IJ, et al. Proteomic biomarkers for overall and progression-free survival in ovarian cancer patients. *Proteomics Clin Appl*, 2010, 4:940-952.
- [13] Cadron I, Van Gorp T, Moerman P, et al. Proteomic analysis of laser microdissected ovarian cancer tissue with SELDI-TOF MS. *Methods Mol Biol*, 2011, 755:155-163.
- [14] Wegdam W, Moerland PD, Meijer D, et al. A critical assessment of SELDI-TOF-MS for biomarker discovery in serum and tissue of patients with an ovarian mass. *Proteome Science*, 2012, 10:45.
- [15] Madden K, Flowers L, Salani R, et al. Proteomics-based approach to elucidate the mechanism of antitumor effect of curcumin in cervical cancer. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2009, 80:9-18.
- [16] 蔡思娜, 刘国炳, 郭晓红, 等. 应用蛋白芯片-飞行质谱技术筛选宫颈癌血清差异蛋白质. *南方医科大学学报*, 2009, 29:32-35.
- [17] 夏婷, 郑智国, 高赞, 等. 宫颈癌患者血清蛋白指纹图谱的检测及其意义. *癌症*, 2008, 27:279-282.
- [18] Piyathilake CJ, Oelschläger DK, Meleth S, et al. Plasma Protein Profiles Differ Between Women Diagnosed with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 1 and 3. *Cancer Inform*, 2006, 2:345-349.
- [19] Van Gorp T, Cadron I, Daemen A, et al. Proteomic biomarkers predicting lymph node involvement in serum of cervical cancer patients. Limitations of SELDI-TOF MS. *Proteome Science*, 2012, 10:41.
- [20] Mordhorst LB, Sorbe B, Ahlin C. A study of serum biomarkers associated with relapse of cervical cancer. *Anticancer Res*, 2012, 32:4913-4922.
- [21] 郭社珂, 乔玉环, 李留霞. 表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱检测宫颈浸润癌相关蛋白质的研究. *中国妇产科临床杂志*, 2007, 8:99-102.
- [22] Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, et al. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136:475-481.
- [23] Zhu LR, Zhang WY, Yu L, et al. Serum proteomic features for detection of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16:1374-1378.
- [24] Yoshizaki T, Enomoto T, Nakashima R, et al. Altered protein expression in endometrial carcinogenesis. *Cancer Letters*, 2005, 226:101-106.
- [25] 韩娟, 戴淑真, 王斌, 等. 子宫内膜癌患者的血清蛋白质谱分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006(8):584-587.
- [26] 蓝艳. SELDI蛋白芯片技术在蛋白质组研究领域中的最新进展. *分子诊断和治疗杂志*, 2010(3):197-200.
- [27] 邱晓菲, 李昌, 徐娟. 应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析宫颈鳞癌早期浸润蛋白质[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2011(4):324-328.

(收稿日期:2013-02-16)

(本文编辑:戚红丹)

戴哲, 朱晓明. 表面增强激光解吸电离-飞行时间-质谱技术在妇科肿瘤中的应用现状和前景[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(12):5523-5526.

中华医学会