

## 不同临床期别宫颈鳞癌患者血清差异蛋白质的表达

郭晓红<sup>1</sup>, 梁卫江<sup>1\*</sup>, 蔡思娜<sup>1</sup>, 陈剑光<sup>2</sup>, 张军一<sup>1</sup>, 谢剑明<sup>1</sup>, 吴一龙<sup>2</sup>, 罗荣城<sup>1\*</sup>

**摘要** 目的 寻找不同临床期别宫颈鳞癌患者之间的血清差异蛋白质。方法 采用表面增强激光解吸离子化飞行时间质谱仪(SELDI-TOF-MS)和弱阳离子结合芯片(CM10)检测宫颈鳞癌患者可手术治疗组(a期、b期、a期)与不能手术治疗组(b期、a期、b期、期)的血清蛋白质、以及血清鳞状细胞癌抗原(SCCA)≥4.5ng/ml组与SCCA<1.5ng/ml组之间有分类意义的差异蛋白质。结果 相对分子质量在1002~18369范围内,共有43种蛋白质质谱峰值有显著性差异( $P<0.05$ ),其中质荷比(M/Z)为11523.83、11679.13、5841.076、7971.04、16109.71、15932.17的蛋白质,在宫颈癌可手术治疗组的含量显著低于不能手术治疗组( $P<0.01$ )。SCCA≥4.5ng/ml组与SCCA<1.5ng/ml组之间获得相同的差异蛋白质。以单个差异蛋白质11679.13(M/Z)作为分类变量建立宫颈癌手术组与不能手术组的诊断树模型,分类正确率为93.18%(41/44)。结论 宫颈癌早中期可手术治疗组与中晚期不能手术治疗组血清中存在差异蛋白质,SCCA组≥4.5ng/ml与SCCA<1.5ng/ml组之间存在相同的差异蛋白质,以单个差异蛋白质作为分类变量建立的诊断树模型给临床分期提供重要的参考。

**关键词** 宫颈鳞状细胞癌;血清差异蛋白质;蛋白芯片-飞行质谱技术;鳞状细胞癌抗原

**中图分类号** R521.1 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)10-1199-04

**Differentially expressed proteins in serum of operation and non-operation cervical squamous cell carcinoma patients.** GUO Xiao-hong, LIANG Wei-jiang, CAI Si-na et al. (1. Department Of Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong P. R. China; Corresponding author: LIANG Wei-jiang, E-mail: wjliang22@163.com)

**Abstract: Objective** To find the differentially expressed proteins in early metaphase (operation group) and advanced stage (non-operation group) in the serum of patients with cervical squamous cell carcinoma. **Methods** Surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) with weak cationic chips (CM10) was used to detect the serum samples of 44 patients with cervical squamous cell carcinoma. The differentially expressed proteins in the serum of the patients were identified. Differentially expressed proteins were detected in two groups based on SCCA (SCCA<1.5ng/ml and SCCA≥4.5ng/ml). **Results** The relative molecular mass was in the range of 1002~18369, 43 mass spectra peak value in operation group and non-operation group showed significant difference ( $P<0.05$ ), among which 6 proteins with mass/charge ratio of 11523.83, 11679.13, 5841.076, 7971.04, 16109.71 and 15932.17 respectively showed lower expression in the serum of cervical cancer patients in operation group ( $P<0.01$ ). The same differentially expressed proteins were detected in the two groups based on SCCA. The diagnostic model for cervical cancer was generated to discriminate operation group and non-operation group based on 11 679.13 (M/Z) protein with the correct classification of 93.18% (41/44). **Conclusion** Differential protein expression existed in early metaphase (operation group) and advanced stage (non-operation group) in cervical carcinoma. The same proteins were detected in the two groups based on SCCA. The diagnostic model tree defined by simple differentially expressed protein provided important reference for clinical stage.

**Key words:** Cervical squamous cell carcinoma; Serum differential protein expression; Proteinchip; Flight mass spectrometry; SCCA

宫颈癌是全世界妇女中最常见的恶性肿瘤之一,在我国一直高居妇科恶性肿瘤的首位,其主要病理类型为鳞状细胞癌。鳞状细胞癌抗原(SCCA)对多种鳞癌有较高的特异性和敏感性,是用于检测鳞癌的一种较好的肿瘤标志物<sup>[1]</sup>,对疗效评估、肿瘤进展或复发的判断具有重要意义,其临床价值已在大量研究中证实<sup>[2,3]</sup>。宫颈癌预后因素与临床分期、组织学类型及肿瘤分化

有关,早期诊断是改善预后的最有效方法。表面增强激光解析电离飞行时间质谱(Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)是2002年诺贝尔化学奖的主要应用技术,适用于识别与判断各种疾病的特异性蛋白指纹图谱<sup>[4]</sup>,能够检测出低丰度蛋白,在检测肿瘤相关差异蛋白方面有独特的优势<sup>[5,6]</sup>,目前已应用于卵巢癌<sup>[7]</sup>、肝

基金项目 广东省科技计划项目(2007B030703004)

作者单位 1.南方医科大学南方医院肿瘤中心,广东 广州 510515; 2.广东省人民医院肺癌研究所,广东 广州 510080

作者简介 郭晓红(1979~),湖北荆门人,博士研究生。

\* 通讯作者 E-mail: wjliang22@163.com; E-mail: luorc01@163.com。

癌<sup>[8-10]</sup>、前列腺癌<sup>[11]</sup>、鼻咽癌<sup>[12]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[13]</sup>、乳腺癌<sup>[14]</sup>、胰腺癌<sup>[15]</sup>、宫颈癌<sup>[16]</sup>等多种肿瘤的研究。本研究旨在通过该技术寻找宫颈癌早中期可手术与中晚期不可手术人群之间的差异蛋白质,并结合 SCCA 的检测为临床分期提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2007 年 1 月~2008 年 9 月于南方医科大学附属南方医院住院治疗的宫颈鳞癌患者,根据 WHO 临床分期分为两组。早中期可手术治疗组共 26 例,其中 a 期 1 例, b 期 15 例, a 期 10 例,中位年龄 45 岁(30~70 岁);中晚期不能手术治疗组共 18 例,其中 b 期 3 例, a 期 1 例, b 期 2 例,期 13 例,中位年龄 50 岁(29~77 岁)。手术组与不能手术组年龄构成无统计学差异(见表 1,  $P>0.05$ )。研究对象入选条件:①经宫颈组织病理学检查确诊;②采血前未行任何治疗;③临床资料完整。

1.1.2 仪器与试剂 ProteinChip Biology System 质谱仪(美国 Ciphergen Biosystems 公司);弱阳离子交换型蛋白芯片(CMI0)(美国 Ciphergen Biosystems 公司)。CanAg SCCA ELISA 试剂盒(瑞典康乃格生物公司)。尿素(Urea)、乙腈(AN)、三氟醋酸(TFA)、二硫苏糖醇(DTT)、丙磺酸盐(CHAPS)、丙烯腈(ACN)、芥子酸(SPA)、醋酸钠(NaAC)、Tris-HCl、硫脲(Sulfocarbamide)、醋酸铵( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ )(均购自美国 Sigma 公司)。①U9 缓冲液配方:4.2g 尿素,溶于 6ml HPLC 水(温度  $<37^\circ\text{C}$ );1.52g 硫脲溶解;400mg CHAPS 溶解;0.5ml PH9.0 1MTris-HCl;定容 10ml, 0.22μm 膜过滤。②结合缓冲液配方:50mM NaAC,加入冰乙酸调至 pH4.0。③All-in-one 配方:25μl 5% TFA 装入 EP 管内;加入 25μl IACN;加入 50μl 20mM 醋酸铵定容至 100μl。

1.2 方法

1.2.1 血清蛋白检测 采集宫颈癌患者清晨空腹静脉血 3~5ml,分装入 200μl IEP 管;-70℃冰箱保存。血清样品置于冰盒上融化,在 4℃,10 000r/min 离心 2min;9μl 血清与 18μl U9 缓冲液稀释,充分混匀,冰浴震荡 30min;27μl 上述变性后样品加入 90μl 结合缓冲液,充分混匀。在 CMI0 装入生物芯片处理器(Bioprocessor),每孔加入 200μl 结合缓冲液;置于震荡器上,以 450r/min 震荡 5min,甩掉缓冲液;重复上述操作 1 次。芯片处理器加样孔每孔加入 100μl 处理好的样品,置于震荡器上,4℃, 450r/min 震荡 60min;每孔加入 200μl 结合缓冲液,置于震荡器上,450r/min,室温震荡 5min,甩去缓冲液;重复操作 1 次;每孔加入去离子水 200μl,立刻甩出;取出芯片,微干后,每孔加入 SPA 0.5μl;再次待微干,重复加入 SPA 0.5μl;待干后上机检测。用加有 All-in-one 标准蛋白质的芯片校正质谱仪,设定仪器参数。芯片阅读仪参数设置如下:激光强度 175,检测灵敏度 8,优化范围 1~15ku,最高分子量 50ku,芯片上的每个点采集 130 次。在 Ciphergen ProteinChip3.1.1 软件中设定读片程序,读取芯片数据并绘制出蛋白质质谱图。

1.2.2 ELISA 方法检测 SCCA 浓度 40ml 浓缩洗板液稀释于 960ml 蒸馏水配制成洗板液;洗板液清洗微孔板,拍干,每孔分别加入标准液、对照组和实验组 25μl,每孔加入示踪液 100μl,室温下震荡孵育 60min;洗板液清洗微孔板,每孔 6 次,拍干;每孔加入 TMB100μl,室温下震荡孵育 30min;以空白对

照孔调零,波长 620nm 测量;SCCA 正常参考值  $<1.5\text{ng/ml}$ 。

1.3 数据分析 用 Biomarker Patterns 和 Biomarker Wizard 软件对宫颈癌早期组与中晚期组间相同质荷比的差异表达蛋白峰值做线性分类分析,经过进一步优化试验参数,确定最佳分类模型,即诊断模型。

1.4 统计学处理 实验结果以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,应用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,等级资料采用两独立样本非参数检验。蛋白指纹图谱数据分析用 Biomarker Patterns 和 Biomarker Wizard 软件。

2 结果

2.1 宫颈癌可手术治疗组与不能手术治疗组患者血清差异蛋白质数据库的建立 用 SELDI-TOF-MS、弱阳离子结合芯片,检测 44 例宫颈癌患者的血清蛋白质峰,获得血清蛋白质指纹图谱。Biomarker Wizard 软件分析显示宫颈癌早中期可手术治疗组与中晚期不能手术治疗组血清中共测得 79 个蛋白质质谱峰值,相对分子质量在 1 002~18 369 范围内,其中 43 个质谱峰值有显著性差异( $P<0.05$ ),质荷比(Mass/charge ratio, M/Z)为 11523.83、11679.13、5841.076、7971.04、16109.71、15932.17 的差异蛋白质在宫颈癌可手术治疗组血清中的含量明显低于不能手术治疗组, $P<0.01$ 。两组的血清蛋白质质谱峰值( $\bar{x}\pm s$ )及统计学意义(P 值)见表 1,其中差异蛋白质 7971.04(M/Z)的质谱峰见图 1。

表 1 宫颈癌可手术组和不能手术组患者血清差异蛋白质的质谱峰值( $\bar{x}\pm s$ )

Table.1 Serum levels of the 43 differentially expressed proteins in cervical cancer patients( Mean± SD)

差异蛋白质 (M/Z)	宫颈癌		P
	可手术组 (n=26)	不能手术组 (n=18)	
11 523.83	0.16±0.12	4.20±5.87	3.64E-06
11 679.13	0.25±0.21	7.77±9.96	3.64E-06
5 841.07	2.76±1.25	10.83±9.81	9.00E-06
7 971.04	2.60±1.23	7.88±4.89	2.95E-05
16 109.71	0.36±0.30	1.58±1.32	4.95E-05
15 932.17	0.74±0.74	7.88±4.89	9.05E-05

2.2 宫颈癌早中期与中晚期诊断树模型的建立 采用 Biomarker Pattern 软件和 Biomarker Wizard 软件对以上数据进行分析,以单个差异蛋白质 11 679.13(M/Z)作为分类变量建立诊断树模型,其分类正确率为 93.18%(41/44),诊断可手术的敏感性为 100%(26/26),特异性为 83.33%(15/18)。具体分类过程为:以单个差异蛋白质 11 679.13(M/Z)作为分类变量,当其相对含量  $\leq 0.921$  时被划分到手术组(左侧, N=29),实际上该组包括全部 26 例可手术患者及 3 例不能手术患者;其余被划分到“不能手术组”(右侧, N=15),实质上该组均系不能手术患者。此模型中共有 3 例患者被错误分组。

2.3 宫颈癌患者血清 SCCA 在宫颈癌可手术组及不能手术组的不同表达 用 ELISA 方法检测所有 44 例宫颈鳞癌患者血清的 SCCA 浓度(正常参考值  $<1.5\text{ng/ml}$ ),比较早中期可手术治疗组与中晚期不能手术治疗组血清 SCCA 的水平,发现不能手术治疗组有更多的患者 SCCA 水平显著升高,两组 SCCA 水平差异有统计学意义( $Z=-2.558, P<0.05$ ),在不能手术组明显高于手

术组。检测结果如表 2 所示。

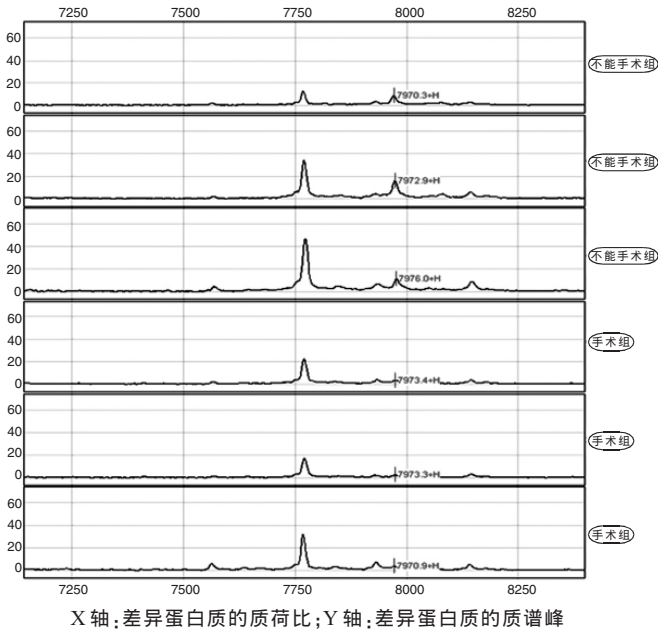


图 1 宫颈癌可手术治疗组与不能手术治疗组血清差异蛋白质 7971.04 M/Z) 质谱峰图

X-axis:Mass to charge valu( M/Z) of the differential proteins;Y-axis:Mass spectral peak of the differential proteins  
Figure.1 Mass spectral peaks of 6 differential proteins in the serum at 7971.04 M/Z)

表 2 宫颈癌患者血清 SCCA 浓度  
Table.2 Serum density of SCCA in cervical cancer patients

SCC A	分组		Z	P
	手术组	不能手术组		
SCC A<1.5ng/ml	17	5	-2.558	0.011
1.5ng/ml≤SCCA<4.5ng/ml	4	2		
SCC A≥4.5 ng/ml	5	11		
平均秩次	26.44	16.81		

2.4 SCCA 升高与宫颈癌血清差异蛋白表达的关系 应用 Biomarker Wizard 软件分析,结果显示在相对分子质量 1 002~18 369 范围内,宫颈癌患者血清 SCCA 正常组与明显异常组,共测得 78 个蛋白质质谱峰值,两组之间有 43 个质谱峰值具有显著性差异 (P<0.05),其中 M/Z 为 11 523.83、11 679.13、5 841.076、7 971.04、16 109.71、15 932.17、11 480.07、5 902.02、15 861.78、18 368.15、8 141.23 的差异蛋白质在 SCCA 正常组中的含量明显低于 SCCA 明显异常组,P<0.01。与结果 2.1 比对,发现这些差异蛋白质即 26 例可手术治疗组与 18 例不能手术治疗组血清之间的差异蛋白质。

3 讨论

3.1 宫颈癌早中期与中晚期患者的血清差异蛋白质 已有研究表明宫颈癌患者与正常人群之间存在血清差异蛋白,Wong 等<sup>[16]</sup>采用弱阳离子芯片和 SELDI-TOF-MS 技术检测 35 例宫颈癌和 27 例正常宫颈组织之间的差异蛋白,筛选出 7 个差异蛋白质,在癌组织中的表达均低于正常对照组。有研究<sup>[17]</sup>应用 SELDI-TOF-MS 技术分析早期宫颈鳞癌患者与正常人血清在蛋白质水平上的差异,建立了由 3977 和 5807 两个差异蛋白组成的宫颈癌诊断模型,其敏感性为 97.29%(36/37),特异性为

83.78%(31/37),也达到了较理想的效果。本研究结果显示了宫颈癌早中期可手术治疗组与中晚期不能手术治疗组患者血清中的差异蛋白质,在相对分子质量 1002~18369 范围内,发现了 43 个质谱峰值有显著性差异,其中 M/Z 为 11 523.83、11 679.13、5 841.076、7 971.04、16 109.71、15 932.17 的蛋白质差异非常显著,在宫颈癌早中期可手术患者血清中的含量明显低于中晚期不能手术患者。此外还建立了由单个差异蛋白质 11 679.13 (M/Z) 作为分类变量的诊断树模型以区分临床可手术及不能手术患者,分类正确率为 93.18%(41/44),敏感性为 100%(26/26),特异性为 83.33%(15/18),为临床分期提供参考。  
3.2 宫颈癌血清 SCCA 与血清差异蛋白质 目前大多数研究者认为,SCCA 水平与宫颈癌的发展密切相关。Duk 等<sup>[18]</sup>研究表明,血清 SCCA 的表达率随临床分期而逐渐递增,并与肿瘤的分化程度、肿瘤大小、淋巴转移等有关。但 Bonfrer 等<sup>[19]</sup>对 30 例宫颈癌患者治疗前血清 SCCA 的研究,发现 SCCA 升高与临床分期无关。柯晓慧等<sup>[20]</sup>研究显示 SCCA 的表达对鳞癌的敏感性高,对腺癌和其他类型肿瘤的敏感性较低,与肿瘤大小、临床分期有关,外生型宫颈癌阳性表达率较内生型高,与病理分化程度无关。

本研究检测了 44 例宫颈鳞癌患者血清的 SCCA 浓度(正常值<1.5ng/ml),结果发现宫颈癌患者血清 SCCA 浓度有不同程度升高,不能手术组 SCCA 明显高于可手术组,显示 SCCA 的升高与临床分期有关,与多数研究报道相符。本研究发现宫颈癌 SCCA 明显升高组、SCCA 正常组之间的血清差异蛋白质,与早中期可手术组、中晚期不能手术组血清之间的差异蛋白质一致,表明这些差异蛋白质与宫颈癌临床分期及疾病进展密切相关,对临床诊疗具有重要的指导意义。

本研究结果对宫颈癌的发生发展机理研究提供信息,对宫颈癌的临床分期、疗效评价及复发监测具有一定的参考价值。

参考文献:

[ 1 ] Kato H,Torigoe T . Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma [ J ] .Cancer,1977,40 ( 4 ) :1621-1628.  
[ 2 ] MaimanM,Feuev G . Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma [ J ] . Gynecol Oncol,1989,34:312-316.  
[ 3 ] Rose PG,Baker S . Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer:p redictive of response and recurrence [ J ] . Am J Obstet Gynecol,1993,168( 3 ) :942-946.  
[ 4 ] Conrads TP,Hood BL,Issaq HJ,et al . Proteomic patterns as a diagnostic tool for early-stage cancer: a review of it sprogress to a clinically relevant too[ J ] . Mol Diagn,2004,8 ( 2 ) :77-85.  
[ 5 ] Issaq HJ . The role of separation science in proteomics research [ J ] . Electrophoresis,2001,22( 17 ) :3629-38.  
[ 6 ] Tang N,Tornatore P,Weinbexger S . Current developments in SELDI affinity technolog[ J ] . Mass Spectrom Rev,2004,23:34-44.  
[ 7 ] Wu SP,Lin YW,Lai HC,et al . SELDI-TOF MS profiling of plasma proteins in ovarian cancer [ J ] . Taiwanese J Obstet Gynecol,2006,45 ( 1 ) :26-32.  
[ 8 ] Pang YL,Zhang B,Wang JX,et al . Application of (下转第 1207 页)

学意义(  $t=2.44, P<0.05$  ), 有显著性差异; 庆大霉素组与 70% 槐白皮水提物组间比较, 差异无统计学意义(  $t=1.56, P>0.05$  ), 见表 1。

表 1 70%槐白皮水提物对大鼠上呼吸道菌落数及细菌数的影响

组别	大鼠数	菌落均数 / 平板 ( $\bar{x} \pm s$ )	细菌数 ( $\text{cm}^2$ )
生理盐水组	15	223.87 $\pm$ 307.30	615.03
庆大霉素组	15	11.27 $\pm$ 4.91	30.96
70%槐白皮水提物组	15	28.33 $\pm$ 42.02	77.83

3 讨论

上呼吸道感染是临床常见、多发病之一。目前治疗方法虽然不少, 但仍以抗菌药治疗为主要手段如  $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、喹诺酮类和磺胺类等。众所周知, 这些抗菌药普遍存在着过敏反应, 或产生耐药性或肝肾功能损害或神经系统损伤等不良反应甚至引起药源性疾病。中药槐白皮通过我们课题组多年研究结果证明, 它不仅具有几乎无毒的优点, 还有广谱的抗菌作用, 对四联球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎杆菌、卡他双球菌、溶血性链球菌等均有较强的抑杀作用。槐白皮还曾用于预防手术后皮肤刀口感染、阴道毛滴虫性、白色念珠菌性、淋菌性阴道炎等均取得良好疗效<sup>[1-5]</sup>。经动物实验, 槐白皮有较强的抗炎镇痛和增强小鼠机体免疫功能, 主要表现在增加 T 淋巴细胞转化率、提高  $\text{M}\phi$  形成  $\gamma$  c 花环及 EA 花环有明显增强作用且能提高小鼠血清中红细胞免疫粘附促进因子提高而抑制因子下降等<sup>[6-8]</sup>。本次实验又证明了利用 70%槐白皮水提物滴鼻吸入对上呼吸道菌群有抑制作用。在此基础上,

课题组将用金黄色葡萄球菌等常见病菌诱发动物上呼吸道感染模型以便证实槐白皮的疗效, 为将来临床应用提供依据。在用药和给药方法上又找到了一种新途径。更重要的是槐白皮几乎无毒, 在有效抑杀细菌的同时又能提高机体免疫力和发挥抗炎作用。且用药方便安全, 吸收又快。这一特点是任何一种抗菌药物都不具有的。在进一步深入的研究下, 槐白皮用于临床大有希望。

参考文献:

[ 1 ] 刘善庭, 凌秀珍, 李建美, 等. 槐白皮的毒性实验研究 [ J ]. 济宁医学院学报, 1993, 1( 3 ): 22-24.

[ 2 ] 刘善庭. 槐白皮煎液抗菌作用的研究 [ J ]. 中医研究, 1992, 5( 3 ): 32.

[ 3 ] 刘善庭. S951 抗阴道毛滴虫效果的实验观察 [ J ]. 中国寄生虫防治杂志, 1997, 1( 1 ): 37-38.

[ 4 ] 李秀英, 刘善庭, 孙磊, 等. 槐白皮治疗白色念珠菌性阴道炎 50 例 [ J ]. 中国中西医结合杂志, 1999, 1( 3 ): 185-186.

[ 5 ] 李秀英, 刘善庭, 苏建英. 槐白皮水提物液预防感染的应用研究 [ J ]. 济宁医学院学报, 1995, 1( 1 ): 24-25.

[ 6 ] 刘善庭. 槐白皮抗炎镇痛药理作用的研究 [ J ]. 中草药, 1996, 27( 12 ): 731-732.

[ 7 ] 于江, 马建国. 槐白皮对小鼠红细胞免疫功能的影响 [ J ]. 中国中医药科技, 2002, 9( 6 ): 347.

[ 8 ] 马建国, 于江. 槐白皮对机体免疫功能影响的研究 [ J ]. 山东中医杂志, 2002, 21( 9 ): 557-559.

收稿日期 2011-07-11 编辑 符式刚

(上接第 1201 页)

protein finger print pattern models in liver cancer diagnosis [ J ]. J Zhengzhou University, 2006, 5: 69-76.

[ 9 ] Wang JX, Zhang B, Yu JK, et al. Application of serum protein fingerprinting coupled with artificial neural network model in diagnosis of hepatocellular carcinoma [ J ]. Chin Med J, 2005, 118 ( 15 ): 1278-1284.

[ 10 ] Zinkin NT, Grall F, Bhaskar K, et al. Serum proteomics and biomarkers in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease [ J ]. Clin Cancer Res, 2008, 15, 14 ( 2 ): 470-477.

[ 11 ] Pan YZ, Xiao XY, Zhao D, et al. Application of surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight-based serum proteomic array technique for the early diagnosis of prostate cancer [ J ]. Asian J Androl, 2006, 8 ( 1 ): 45-51.

[ 12 ] Wei YS, Zheng YH, Liang WB, et al. Identification of serum biomarkers for nasopharyngeal carcinoma by proteomic analysis [ J ]. Cancer, 2008, 112 ( 3 ): 544-551.

[ 13 ] Yang Y, Zhao S, Fan Y, et al. Detection and identification of potential biomarkers of non-small cell lung cancer [ J ]. Technol Cancer Res Treat, 2009, 8 ( 6 ): 455-466.

[ 14 ] Leong S, Christopherson RI, Baxter RC. Profiling of apoptotic changes in human breast cancer cells using SELDI-TOF mass spectrometry

[ J ]. Cell Physiol Biochem, 2007, 20 ( 5 ): 579-590.

[ 15 ] Scarlett CJ, Samra JS, Xue A, et al. Classification of pancreatic cystic lesions using SELDI-TOF mass spectrometry [ J ]. ANZ J Surg, 2007, 77 ( 8 ): 648-653.

[ 16 ] Wong YF, Cheunga TH, Loa KW, et al. Protein profiling of cervical cancer by protein-biochips: proteomic scoring to discriminate cervical cancer from normal cervix [ J ]. Cancer Letters, 2004, 211 ( 2 ): 227-234.

[ 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 [ J ]. 癌症, 2008, 27 ( 3 ): 279-282.

[ 18 ] Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma [ J ]. Clin Oncol, 1996, 14 ( 1 ): 111-118.

[ 19 ] Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, et al. Cyfra21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen [ J ]. Anticancer Res, 1997, 17 ( 30 ): 2329-2334.

[ 20 ] 柯晓慧, 胡芝, 孙杭临. 血清 SCCAg 在宫颈癌诊疗中的意义 [ J ]. 临床医学, 2006, 26 ( 5 ): 65-67.

收稿日期 2011-08-29 编辑 谢永慧