

## 研究快报·写作要求



**1 题名：**简明确切地反映论文的特定内容，鲜明而有特色，阿拉伯数字不宜开头，不用副题名，一般 20 个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

**2 作者：**作者署名的次序按贡献大小排列，多作者时姓名间用逗号。英文摘要中，先名后姓，首字母大写，如：Ying-Qiu Huang, Ming Li.

**3 单位：**作者后写单位的全称空 1 格后再写省市及邮政编码，不同作者单位分别写出。

**4 基金资助项目：**可以增加省市级以上基金资助项目，并加基金号。英文摘要中翻译为准确的英文。

**5 通讯作者：**本刊只设一位通讯作者，不设共同通讯作者，需增加职称。

**6 摘要：**应包括中英文摘要，结构式摘要，内容应包括：目的(一般用探讨，研究，观察，评价，比较等引领整个句子，25 字)，方法(一般包含四要素，即分组，造模，给药，指标检测，<225 字)，结果(根据方法中的检测指标得出结果，尽量将原始数据体现出来，如果原始数据过多检验值是一种很好的选择，<225 字)，结论(精练、尽量采用一句话式表达，25 字)。

**7 关键词：**应包括中英文关键词，作者应在关键词列表中提供 3-10 个关键词，来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中医学主题词表 (MeSH) 内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如：肠道菌群；急性胰腺炎；慢性胰腺炎；自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

**8 正文:** 文章层次为: 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文; 3 级标题为 1.2.1 等; 4 级标题为(1), (2), (3); 尽量不要出现更小的分级.

**9 图表:** 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .

**10 参考文献:** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang 等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR 方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 文献量达 15 条, 可以参考本刊相关文献.

**11 名词术语:** 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时需要包含中英文全称, 以后直接用简称.

写作格式实例

●研究快报●

### 大鼠胰腺上皮内瘤变和胰腺癌模型血清蛋白质谱的差异表达

王磊, 刘海林, 廖萍, 王文静, 袁平

王磊, 刘海林, 上海交通大学医学院附属第九人民医院消化内科 上海市 200011

廖萍, 王文静, 上海市疾病预防控制中心公共卫生分子生物研究室 上海市 200336

袁平, 上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科 上海市 200025

**基金项目:** 上海市科委登山计划资助项目, No. 06JC14047.

**作者贡献分布:** 此课题由王磊与刘海林设计; 动物模型制作和蛋白芯片检测分析由王磊, 廖萍及王文静操作完成; 病理分析由袁平完成; 论文写作由王磊与刘海林完成.

**通讯作者:** 刘海林, 主任医师, 200011, 上海市, 上海交通大学医学院附属第九人民医院消化内科.

liuhailin@medmail.com.cn

**收稿日期:**

**修回日期:**

**接受日期:**

**在线出版日期:**

**Differential expression of serum proteomic spectra in rat model of pancreatic intraepithelial neoplasia and dimethylbenzanthracene-induced pancreatic carcinoma**

Lei Wang, Hai-Lin Liu, Ping Liao, Wen-Jing Wang, Ping Yuan

Lei Wang, Hai-Lin Liu, Department of Gastroenterology, the Ninth People's Hospital Affiliated to the School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China

Ping Liao, Wen-Jing Wang, Department of Molecular Biology for Public Health, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China

Ping Yuan, Department of Pathology, Ruijin Hospital Affiliated to the School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

**Supported by:** the Mountaineering Program of Shanghai Science and Technology Commission, No.

06JC14047.

**Correspondence to:** Hai-Lin Liu, Department of Gastroenterology, the Ninth People's Hospital Affiliated to the School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China. liuhailin@medmail.com.cn

**Received:**

**Revised:**

**Accepted:**

**Published online:**

**Abstract**

**AIM:** To investigate relationship between differential expression of serum proteomic spectra in rat model of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) and dimethylbenzanthracene–induced pancreatic carcinoma (PC) using surface-enhanced laser desorption /ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) technology.

**METHODS:** Forty male SD rats were implanted with DMBA into the pancreas to induce rat model of PanIN and PC. Histopathology was evaluated according to PanIN classification system. And normal control group of twenty-six male SD rats was established. The serum protein spectra were detected using IMAC-Cu<sup>2+</sup> proteinchip and SELDI-TOF MS. The data were analyzed using Biomarker Wizard 3.0 Software of Ciphergen Biosystem Co.

**RESULTS:** DMBA was implanted into pancreas of rats in PC group ( $n = 11$ ) and PanIN group ( $n = 18$ ). Compared with the normal control group, there were significant differences ( $P < 0.001$ ) of 30 protein peaks in PanIN and PC of which 19 protein peaks were up-regulated and 11 down-regulated. The expression of 9 protein peaks, with a ratio of mass to charge (M/Z) of 5835.2, 4087.3, 4786.5, 4800.5, 3932.2, 5765.9, 5924.8, 5001.9, 3913.7 gradually increased from normal to PanIN and PC group, and 4 protein peaks with a M/Z ratio of 1096.9, 1478.9, 8572.9, 1007.1 gradually decreased.

**CONCLUSION:** Serum proteomic spectra were differentially expressed in rat model of PanIN and PC. Identification and function of these differentially expressed proteins necessitate further investigation.

**Key Words:** Pancreatic intraepithelial neoplasia; Pancreatic carcinoma; 7,12-dimethyl-1,2-benzanthracene; Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry technology

Wang L, Liu HL, Liao P, Wang WJ, Yuan P. Differential expression of serum proteomic spectra in rat model of pancreatic intraepithelial neoplasia and dimethylbenzanthracene–induced pancreatic carcinoma . Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008

## 摘要

**目的:** 利用表面增强激光解析离子化飞行时间质谱(SELDI-TOF MS)技术, 分析由 7, 12-二甲基苯并蒽

(DMBA)诱导建立的大鼠胰腺上皮内瘤变(PanIN)和胰腺癌(PC)模型血清蛋白质谱的差异表达。

**方法:** 40 只雄性清洁级 SD 大鼠为模型组, DMBA 胰腺局部种植建立 PanIN 和 PC 模型, 根据 PanIN 标准进行病理学分级. 26 只雄性清洁级 SD 大鼠为正常对照组. 采用 SELDI-TOF MS 和铜离子螯合芯片 (IMAC-Cu<sup>2+</sup>芯片)检测大鼠血清蛋白质谱, Biomarker Wizard 3.0 软件分析比较对照组、PanIN 组和 PC 组之间的差异表达蛋白。

**结果:** DMBA 胰腺局部种植后共获得 PC 11 例, PanIN 18 例. 与对照组比较, PanIN 组和 PC 组表达强度显著上调( $P<0.001$ )的蛋白质峰有 19 个, 显著下调( $P<0.001$ )的蛋白质峰有 11 个; 其中质荷比分别为 5835.2、4087.3、4786.5、4800.5、3932.2、5765.9、5924.8、5001.9、3913.7 的 9 个蛋白质峰表达强度在对照组、PanIN 组和 PC 组呈逐级递增趋势, 质荷比分别为 1096.9、1478.9、8572.9、1007.1 的 4 个蛋白质峰表达强度呈逐级递减趋势。

**结论:** 与正常大鼠比较, PanIN 和 PC 模型大鼠血清蛋白质谱表达发生显著变化, 这些差异表达蛋白质在胰腺癌中的作用值得进一步深入研究。

**关键词:** 胰腺上皮内瘤变; 胰腺癌; 7, 12-二甲基苯并蒽; 表面增强激光解析离子化飞行时间质谱技术

王磊, 刘海林, 廖萍, 王文静, 袁平. 大鼠胰腺上皮内瘤变和胰腺癌模型血清蛋白质谱的差异表达. 世界华人消化杂志 2008

## 0 引言

近年来, 胰腺癌的发病率呈明显升高趋势, 且其 5 年生存率不足 4%, 是目前预后最差的恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>. 由于胰腺癌起病隐匿, 缺乏特异性临床表现, 因此早期诊断困难, 确诊时大多已处于晚期. 寻找有效的早期诊断方法被认为是提高胰腺癌诊治水平的重要出路之一. 80%-90% 的胰腺癌为起源于胰腺导管上皮的胰腺导管腺癌, 胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)为胰腺导管腺癌的癌前病变<sup>[3,4]</sup>. 前期研究利用 7, 12-二甲基苯并蒽(7,12-dimethyl-1,2-benzanthracene DMBA)成功建立了大鼠 PanIN 和胰腺导管腺癌化学诱癌模型, 该模型与人胰腺癌的病理生物学特性相近, 可以模拟由正常胰腺逐级癌变的过程<sup>[5-8]</sup>. 表面增强激光解析离子化飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, SELDI-TOF MS)技术, 是近年来发展起来一种新的蛋白质组学研究方法,

具有大规模、超微量、高通量、全自动等方面的特点<sup>[9-13]</sup>。本研究拟利用 SELDI-TOF MS 技术, 对大鼠 PanIN、胰腺癌模型与正常大鼠外周血清蛋白质谱进行比较分析, 探讨 DMBA 诱导的胰腺癌形成过程中外周血清蛋白质差异表达的动态变化情况。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂ 清洁级 SD 大鼠 66 只, 体质量 100-110 g, 购自中科院上海实验动物中心, 生产许可证号为 SCXK(沪)2003-0003, 使用许可证号为 SYXK(沪)2007-0007, 在标准饲养条件下进行饲养。DMBA 颗粒购于 Sigma 公司。SELDI-TOF MS 仪(PBS II-C 型)和铜离子螯合芯片(IMAC-Cu<sup>2+</sup>芯片)为美国 CIPHERGEN 公司产品。主要试剂乙腈(ACN)、三氟乙酸(TFA)、白芥子酸(SPA)、醋酸钠(NaAC)等均购自 Sigma 公司。

### 1.2 方法

模型组大鼠 40 只采用 DMBA 胰腺局部包埋种植的方法建立 PanIN 和胰腺癌化学诱癌模型<sup>[14]</sup>, 分别在手术后 1 mo(模型 1 组,  $n = 20$ )和 2 mo(模型 2 组,  $n = 20$ )处死, 取胰腺组织由专业胰腺病理医师单盲进行病理学分级鉴定, 正常对照大鼠 26 只与模型 2 组同时处死。所有大鼠处死前于下腔静脉采集全血 3-4 mL, 3000 r/min 离心 5 min, 取上清再次 3000 r/min 离心 5 min, 取 30  $\mu$ L 血清分装在 0.5 mL 离心管中, 于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存, 使用时取出分装的血清样品, 于冰上融化。

IMAC-Cu<sup>2+</sup>芯片活化用 100 mmol/L 的 CuSO<sub>4</sub> 溶液 10 $\mu$ L/孔 10 min, 去离子水冲洗 3 次, 共计 2 次; 50mmol/L 的 NaAC 溶液(pH4.0)10  $\mu$ L/孔 2-3 min, 去离子水冲洗 3 次。芯片平衡用 500 mmol/L 的 NaCl 磷酸盐缓冲液(PBS)溶液(pH7.2), 200  $\mu$ L/孔震荡 5min, 共计 2 次。取 12  $\mu$ L 血清样品, 用 500 mmol/L NaCl 的 PBS 溶液(pH7.2)1: 20 稀释。取 200  $\mu$ L/孔上样, 常温孵育 1.5 h。500 mmol/L NaCl 的 PBS 溶液(pH7.2)200  $\mu$ L/孔震荡洗脱 2 次, 每次 5 min; 去离子水 300  $\mu$ L/孔冲洗 1 次。滴加 SPA 饱和溶液(100%ACN+1%TFA 等体积混合溶解)0.5  $\mu$ L/孔, 共计 2 次。将芯片置入 SELDI-TOF MS 仪(PBS II-C 型)进行阅读, 设定激光强度为 190, 敏感度为 8, 通过 CIPHERGEN proteinchip software 3.11 版本分析软件采集数据。优化分子量范围为 1-20 kDa, 并进行蛋白质峰标准化校准, 设立有效蛋白质峰的最低信噪比为 5, 最低出现频率阈值为 10%。

**统计学处理** 采用 Biomarker Wizard 3.0 软件对数据进行处理, 共设立对照组、PanIN 组和 PC 组 3 组, 同一质荷比(M/Z)蛋白质峰平均值进行 3 组间方差分析,  $P < 0.001$  为统计学有显著性。

## 2 结果

### 2.1 病理组织学

模型组大鼠在胰腺 DMBA 植入部位形成直径 0.3-0.6 cm 的球形包块, 镜下可见胰腺组织中均有明显的炎

性细胞浸润和广泛的间质结缔组织增生,胰腺导管上皮不同程度增生,部分异形增生突破基底膜.经病理分级证实共形成 PanIN18 例,PC11 例,其中 PanIN-1 级 4 例, PanIN-2 级 5 例, PanIN-3 级 9 例.

## 2.2 外周血清蛋白质谱检测和分析

正常对照组( $n = 26$ )、PanIN 组( $n = 18$ )和 PC 组( $n = 11$ )大鼠外周血清经 SELDI-TOF MS 仪检测后,在分子量 1-20 KDa 范围内,共检测出有效蛋白质峰 131 个.以  $P < 0.001$  为具有显著差异,3 组之间表达强度具有显著差异的蛋白质峰共有 30 个.与对照组比较, PanIN 组和 PC 组表达强度显著上调的蛋白质峰有 19 个,显著下调的蛋白质峰有 11 个;其中对照组、PanIN 组和 PC 组表达强度呈逐级递增趋势的蛋白质峰 9 个,蛋白质质荷比分别为 5835.2、4087.3、4786.5、4800.5、3932.2、5765.9、5924.8、5001.9、3913.7 (表 1),表达强度呈逐级递减趋势的蛋白质峰有 4 个,蛋白质质荷比分别为 1096.9、1478.9、8572.9、1007.1 (表 2).

## 3 讨论

胰腺癌起病隐匿,确诊时大多已处于晚期,建立有效的早期诊断方法成为胰腺癌研究的热点,但长期以来这一问题始终没有得到有效解决,特别是缺乏无创性、灵敏性特异性较高的肿瘤标志物.近年来随着蛋白质组学的兴起,研究者利用这一新的研究方法,试图寻找到能够早期诊断胰腺癌的肿瘤标志物.

与传统的以双向凝胶电泳(2D-PAGE)结合质谱为代表的蛋白质组学技术方法相比, SELDI-TOF MS 技术对待测标本要求低,标本需要量小,可以直接检测微量的血清<sup>[15-16]</sup>、尿液<sup>[17-19]</sup>、组织液<sup>[20]</sup>等,检测过程相对简便,具有临床检测所要求的大规模、自动化等方面的优点. Koopmann 等<sup>[21]</sup>利用此技术分析胰腺癌患者、其他胰腺疾病(胰腺炎、壶腹腺癌等)和健康对照组的血清样品,获得了特异性蛋白质: PC-A、PC-B 和 CA19-9. 国内研究者使用 SELDI 蛋白芯片检测了胰腺癌患者的血清蛋白质谱,从中选择了 6 种标志物建立了一种胰腺癌鉴别体系,并证明其灵敏度达到 80%,特异度达到 84.6%<sup>[22]</sup>. Rosty 等<sup>[20]</sup>用 SELDI 蛋白芯片技术对胰腺癌和其他胰腺疾病患者的胰液进行比较研究,发现 67%胰腺癌患者胰液样品中有相对分子质量为 16570 的蛋白表达,并确定这种蛋白为 HIP/PAP- I. 也有研究者利用 SELDI-TOF MS 技术对胰腺癌组织标本进行胰腺癌相对特异性蛋白质的筛选,结果表明有 13 种蛋白质峰在胰腺癌和癌旁组织表达显著差异,8 种在胰腺癌和胰腺良性疾病表达显著差异,12 种在胰腺癌和正常组织表达显著差异<sup>[23]</sup>.

目前已经明确胰腺癌的发生也是一个多阶段发展的过程, PanIN 为胰腺导管腺癌的癌前病变,经进一步发展可形成胰腺导管腺癌<sup>[3,4]</sup>. 既往研究的局限性在于所使用的临床标本多为晚期胰腺癌,而缺乏 PanIN 及早期胰腺癌的病例标本. 如果能够借助动物模型动态观察 PanIN 和早期胰腺癌的蛋白质谱,将可以更好的揭示胰腺癌发生早期的蛋白质谱表达变化规律. 既往研究证明 DMBA 胰腺局部种植诱导的

方法可以建立大鼠 PanIN 和早期胰腺癌模型, 弥补了临床标本多为晚期胰腺癌的研究局限. 所诱导的胰腺癌表达细胞角蛋白 19、20 等导管细胞标志物, 而不表达腺泡细胞标志物糜蛋白酶, 表明 DMBA 诱导的胰腺癌为导管起源<sup>[7]</sup>. 此外该模型具有较高的 K-ras 基因突变发生率, 并且不诱导其他脏器肿瘤. 我们在前期研究中采用 DMBA 10 mg/100 g 体质量的剂量诱导可得到效率较高、级别丰富的 PanIN 和胰腺癌大鼠模型, 能够较好地反映早期胰腺癌发生发展的动态变化过程<sup>[14]</sup>.

在本研究中, 我们利用 SELDI-TOF MS 技术, 采用铜离子螯合芯片(IMAC-Cu<sup>2+</sup>芯片)对正常大鼠、PanIN 大鼠和 PC 大鼠模型的外周血清蛋白质谱进行比较分析, 结果发现 DMBA 诱导后的早期胰腺癌模型血清蛋白质谱表达发生明显改变. 与对照组比较, PanIN 组和 PC 组表达强度显著上调的蛋白质峰有 19 个, 显著下调的蛋白质峰有 11 个; 其中质荷比分别为 5835.2、4087.3、4786.5、4800.5、3932.2、5765.9、5924.8、5001.9、3913.7 的 9 种蛋白质表达强度随癌变程度呈逐级递增趋势, 质荷比分别为 1096.9、1478.9、8572.9、1007.1 的 4 种蛋白质表达强度随癌变程度呈逐级递减趋势. 因此推断这些差异蛋白质可能与早期胰腺癌发生的病理生理学机制紧密相关. 但是本研究尚未对这些差异蛋白质峰进行鉴定, 目前还不能明确其确切的性质和功能, 此外利用早期胰腺癌模型所筛选出的差异蛋白质峰与人胰腺癌是否密切相关, 他们在早期胰腺癌诊断中的作用如何, 这些问题均需要在后续实验中进一步深入研究.

#### 4 参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130 [PMID:16514137]
- 2 郭晓钟. 重视我国胰腺癌的研究现状及发展趋势. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3161-3162
- 3 Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:579-586 [PMID: 11342768] doi:10.1097/00000478-200105000-00003
- 4 Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-987 [PMID: 15252303] doi:10.1097/01.pas.0000126675.59108.80
- 5 Rivera JA, Graeme-Cook F, Werner J, Z'graggen K, Rustgi AK, Rattner DW, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. A rat model of pancreatic ductal adenocarcinoma: targeting chemical carcinogens. *Surgery* 1997;



122: 82-90 [PMID: 9225919] doi:10.1016/S0039-6060(97)90268-3

6 Z'graggen K, Warshaw AL, Werner J, Graeme-Cook F, Jimenez RE, Fernández-Del Castillo C. Promoting effect of a high-fat/high-protein diet in DMBA-induced ductal pancreatic cancer in rats. *Ann Surg* 2001; 233: 688-695 [PMID: 11323507] doi:10.1097/00000658-200105000-00013

7 Jimenez RE, Z'graggen K, Hartwig W, Graeme-Cook F, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Immunohistochemical characterization of pancreatic tumors induced by dimethylbenzanthracene in rats. *Am J Pathol* 1999; 154: 1223-1229 [PMID: 10233860]

8 Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, Backes AN, de Cássia A Schumacher R, Edelweiss MI, Rohde L. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice. *Surgery* 2006; 140: 803-809 [PMID: 17084724] doi:10.1016/j.surg.2006.02.012

9 Jr GW, Cazares LH, Leung SM, Nasim S, Adam BL, Yip TT, Schellhammer PF, Gong L, Vlahou A. Proteinchip surface enhanced laser desorption/ionization (SELDI) mass spectrometry: a novel protein biochip technology for detection of prostate cancer biomarkers in complex protein mixtures. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2: 264-276 [PMID:12497173] doi:10.1038/sj.pcan.4500384

10 Paweletz CP, Trock B, Pennanen M, Tsangaris T, Magnant 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 [PMID:11790897]

11 Vlahou A, Schellhammer PF, Mendrinos 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 [PMID: 11290567]

12 Henderson NA, Steele RJ. SELDI-TOF proteomic analysis and cancer detection. *Surgeon* 2005; 3:383-390 [PMID: 16353858]

13 王磊, 刘海林. SELDI-TOF MS 技术在胰腺癌早期诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2679-2683

14 王磊, 刘海林, 袁平, 徐林芳. DMBA 诱导建立大鼠胰腺上皮内瘤变和胰腺癌模型. *上海交通大学学报医学版* 2008; 28: 145-147

15 Drake RR, Cazare LH, Semmes OJ, Wadsworth JT. Serum, salivary and tissue proteomics for discovery of biomarkers for head and neck cancers. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 93-100 [PMID: 15723595] doi:10.1586/14737159.5.1.93

16 Purohit S, Podolsky R, Schatz D, Muir A, Hopkins D, Huang YH, She JX. Assessing the utility of

SELDI-TOF and model averaging for serum proteomic biomarker discovery. *Proteomics* 2006; 6: 6405-6415

[PMID: 17096316] doi:10.1002/pmic.200600420

17 Roelofsen H, Alvarez-Llamas G, Schepers M, Landman K, Vonk RJ. Proteomics profiling of urine with surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry. *Proteome Sci* 2007;5:2 [PMID:

17224053] doi:10.1186/1477-5956-5-2

18 Traum AZ, Wells MP, Aivado M, Libermann TA, Ramoni MF, Schachter AD. SELDI-TOF MS of quadruplicate urine and serum samples to evaluate changes related to storage conditions. *Proteomics* 2006; 6:

1676-1680 [PMID: 16447157] doi:10.1002/pmic.200500174

19 Schaub S, Wilkins J, Weiler T, Sangster K, Rush D, Nickerson P. Urine protein profiling with surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Kidney Int* 2004; 65:323-332

[PMID: 14675066] doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00352.x

20 Rosty C, Christa L, Kuzdzal S, Baldwin WM, Zahurak ML, Carnot F, Chan DW, Canto M, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. Identification of

hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein I as a biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma by protein biochip technology. *Cancer Res* 2002; 62: 1868-1875 [PMID:11912167]

21 Koopmann J, Zhang Z, White N, Rosenzweig J, Fedarko N, Jagannath S, Canto MI, Yeo CJ, Chan DW, Goggins M. Serum diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using surface-enhanced laser desorption and

ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 860-868 [PMID:14871961]

doi:10.1158/1078-0432.CCR-1167-3

22 Yu Y, Chen S, Wang LS, Chen WL, Guo WJ, Yan H, Zhang WH, Peng CH, Zhang SD, Li HW, Chen GQ.

Prediction of pancreatic cancer by serum biomarkers using surface-enhanced laser desorption/ionization-based decision tree classification. *Oncology* 2005; 68: 79-86 [PMID:15864000] doi:10.1159/000084824

23 Scarlett CJ, Smith RC, Saxby A, Nielsen A, Samra JS, Wilson SR, Baxter RC. Proteomic Classification of Pancreatic Adenocarcinoma Tissue Using Protein Chip Technology. *Gastroenterology* 2006; 130:1670-1678

[PMID:16697731] doi:10.1053/j.gastro.2006.02.036

表 1 表达强度随胰腺癌变程度逐级递增的蛋白质峰(mean±SD)

质荷比	对照组	PanIN 组	PC 组	<i>P</i> 值
5835.2	1.8±0.8	5.1± 2.5	6.2± 3.3	2.4×10 <sup>-8</sup>
4087.3	1.2±0.8	4.7± 2.7	5.1± 2.8	1.7×10 <sup>-7</sup>
4786.5	3.8±3.1	21.7±11.7	24.4±14.8	2.8×10 <sup>-7</sup>
4800.5	1.7±1.2	10.6± 6.8	13.4± 8.5	4.2×10 <sup>-7</sup>
3932.2	1.0±0.8	5.7± 3.8	6.3± 4.2	2.1×10 <sup>-6</sup>
5765.9	1.8±1.8	5.1± 2.6	6.2± 3.3	2.6×10 <sup>-6</sup>
5924.8	1.2±0.7	2.5± 1.0	2.7± 1.0	7.1×10 <sup>-6</sup>
5001.9	1.7±0.7	2.8± 0.9	2.9± 1.1	5.0×10 <sup>-5</sup>
3913.7	1.3±0.9	3.1± 2.5	3.4± 1.8	3.9×10 <sup>-4</sup>

表 2 表达强度随胰腺癌变程度逐级递减的蛋白质峰(mean±SD)

质荷比	对照组	PanIN 组	PC 组	<i>P</i> 值
1096.9	8.4±4.7	3.2± 1.8	2.9± 2.4	8.4×10 <sup>-6</sup>
1478.9	3.8±2.7	1.3± 2.2	0.7± 0.7	2.3×10 <sup>-5</sup>
8572.9	4.5±2.6	2.0± 1.5	1.5± 1.2	1.2×10 <sup>-4</sup>
1007.1	6.6±4.9	2.9± 2.5	2.2± 1.3	9.8×10 <sup>-4</sup>