

# 蛋白质组学和 代谢组学途径的 生物标志物发现

Proteomic and Metabolomic Approaches  
to Biomarker Discovery

[美] Haleem J. Issaq [加] Timothy D. Veenstra 编

胡清源 侯宏卫 等 译



科学出版社

# 蛋白质组学和代谢组学途径的 生物标志物发现

**Proteomic and Metabolomic Approaches to  
Biomarker Discovery**

(美) Haleem J. Issaq (加) Timothy D. Veenstra 编

胡清源 侯宏卫 等译



科学出版社

北京

图字: 01-2016-0919 号

## 内 容 简 介

生物标志物的发现对于疾病的早期诊断、治疗反应的监测,以及临床结果的预测等临床和医疗环境的多个领域具有重要的价值。如何在复杂的生物基质中发现有足够灵敏度和特异性的特定生物标志物,对分析技术提出了巨大挑战。Haleem J. Issaq 和 Timothy D. Veenstra 博士编写的《蛋白质组学和代谢组学途径的生物标志物发现》是对生物标志物发现技术的概述,主要介绍了基于蛋白质组学和代谢组学等“组学”技术开展的生物标志物发现研究,对整体实验设计、样品制备、分析技术和生物信息学分析的发展进行了全面系统的介绍,同时结合了生物标志物的验证过程以及在临床中的应用实例。

本书可以作为发现和验证新生物标志物的工具书,为相关科研工作者、本科生和研究生,以及那些有兴趣寻找疾病生物标志物的读者提供指导。也可作为生物标志物的应用提供帮助,使读者全面系统地了解国内外生物标志物的研究现状和发展趋势。

Copyright © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

This edition of *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery* by Haleem J. Issaq, Timothy D. Veenstra is published by arrangement with ELSEVIER INC., a Delaware corporation having its principal place of business at 360 Park Avenue South, New York, NY 10010, USA.

本书英文版 *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery*, 作者 Haleem J. Issaq, Timothy D. Veenstra, 由 ELSEVIER INC. 出版, 地址 360 Park Avenue South, 纽约, NY 10010, 美国。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

蛋白质组学和代谢组学途径的生物标志物发现/(美)伊萨克(Issaq,H.J.)等编;  
胡清源等译.—北京:科学出版社,2016.9

书名原文: *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery*  
ISBN 978-7-03-047878-8

I. ①蛋… II. ①伊… ②胡… III. ①蛋白质-基因组-生物标志化合物-研究②代谢-生物标志化合物-研究 IV. ①Q51②Q493.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 058401 号

责任编辑:刘 冉 / 责任校对:何艳萍  
责任印制:徐晓晨 / 封面设计:北京图阅盛世

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京九州迅驰传媒文化有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2016 年 9 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2017 年 1 月第二次印刷 印张: 30

字数: 600 000

定价: 138.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 译 者 序

生物标志物是指可客观衡量患者体内异常状态的分子物质，在临床和医疗环境等诸多领域具有重要价值。近年来，不少研究机构投入建设生物标志物的分析和数据平台，制定相应的发展规划推动生物标志物技术的进步。开展生物标志物相关研究，则很有必要全面系统地了解生物标志物发现的技术前沿和研究现状。

翻译《蛋白质组学和代谢组学途径的生物标志物发现》的主要出发点在于介绍发现生物标志物的蛋白质组学和代谢组学方法及其最新进展，如质谱（MS）和核磁共振谱（NMR）等先进仪器在推动蛋白质组学和代谢组学发展中的重要作用。除了先进的分析技术之外，本书对整体实验设计、样品制备、分析技术和生物信息学分析等可能影响生物标志物发现的其他重要因素进行了全面系统的介绍，同时结合了生物标志物的验证过程以及在临床中的应用实例。

本书内容全面且前沿，可以作为发现和验证新生物标志物的工具书，为相关科研工作者、本科生和研究生，以及那些有兴趣寻找疾病生物标志物的读者提供指导。也可为生物标志物的应用提供帮助，使读者对生物标志物的发展获得较为全面的认识。

本书的译者有：胡清源、侯宏卫、陈欢、张小涛、刘鲁娟、熊巍、刘彤、韩书磊、付亚宁。全书由胡清源、侯宏卫、陈欢、刘彤、韩书磊、付亚宁负责校对和定稿。

由于译者本身理解差异及相关专业知识的限制，本书可能存在一些翻译不妥之处，恳请读者批评指正。



2016年3月

## 前 言

寻找一个生物标志物就像是大海捞针，甚至犹有过之。有时在生物体液和组织中搜寻蛋白质或代谢生物标志物，其结果往往不是一个化合物，而是多个化合物。虽然过去十年间人们付出了很多努力，却仅有为数不多的生物标志物得以识别，且部分生物标志物的灵敏度和特异性还不能满足需要。这是由于有时样本不纯，采集、存储和识别也不太规范。此外，样本和对照的数量很少，且性别、年龄和种族不同。所使用的分析技术既没有经过优化，也没有制定或遵循标准操作规程。除了先进的设备以外，生物标志物的识别还需要医生、分析化学家、技术人员、病理学家和统计学家的参与。

伴随着高通量基因测序带来的数据快速增长，科学家转向蛋白质和代谢物检测只是一个时间问题。显然，蛋白质组学发展较早，目前也比代谢组学更成熟。然而，代谢组学在过去十年间也从蛋白质组学带来的巨大技术进步中受益。这些技术进步主要是在质谱（MS）和核磁共振谱（NMR）方面所取得的。从本书的相关主题可以看出，MS 是同时推动蛋白质组学和代谢组学发展的主要技术。进行成功的蛋白质组学和代谢组学研究不仅仅要拥有最先进的 MS 或者 NMR。本书的大部分章节聚焦于样品进入仪器分析之前发生了什么。样品制备仍然是蛋白质组学和代谢组学最活跃的研究领域之一。考虑到蛋白质组学和代谢组学研究分析的分子的多样性，样品制备领域的研究也是必要的。

在蛋白质组学中，目标分子化学性质的多样性可通过将完整的蛋白质水解成肽而最小化。虽然不是所有的肽都具有相同的物理化学性质，但其性质（体积、疏水性、等电点等）多样性仍比完整蛋白质小得多。不幸的是，目前还没有任何方法可以使生物体液和细胞中发现的全部代谢物的多样性最小化。鉴于在优化靶向分析试验中特定代谢物的提取、分离和仪器条件等方面所付出的努力，寻找可分析全代谢物组的最佳条件所面临的挑战是显而易见的。因此，样品制备和筛分复杂代谢物的方法已经变得越来越重要，本书中的若干章节将直接解决这个问题。

蛋白质组学和代谢组学样品制备、分析技术和生物信息学分析的发展对于发现特定的生物标志物至关重要。诚然，实现这一目标并不像十年前预测的那么容易；然而，过去十年间技术的发展使得我们离目标比以往任何时候都更接近。正如许多章节所述，科学家们采取许多不同的路径来揭示生物标志物，涉

及多种分离和分析技术。这些方法大多有一个共同点，即试图在一次研究中测定最多的蛋白质或代谢物。大多数的生物标志物研究是发现驱动的，可测量物种数目的最大化增加了发现那些难以找到的、可以用于区分个体由于癌症等疾病而引发差异的生物标志物的机会。

最后，但并非不重要，我们希望向每位作者表达我们的诚挚谢意。作为编者，因为你们在蛋白质组学、代谢组学和分析化学领域的专业知识和声誉，我们有幸结识到你们。感谢你们为了相应的章节所付出的时间和精力，也希望你们对最终的成果感到满意。对于读者，我们的愿望是本书中的信息能帮助你们开展相关实验，并在蛋白质组学和代谢组学研究中激发新的想法。《蛋白质组学和代谢组学途径的生物标志物发现》是一本对生物标志物发现进行了全面介绍的实用书籍。本书可以作为初学者和相关科学家、本科生和研究生，以及那些有兴趣寻找疾病生物标志物的人的参考资料。

我们非常感谢爱思唯尔的 Mary Preap 女士为组织和帮助本书出版所付出的时间和精力。最后，还要感谢我们家人的耐心和理解——谨以此书表达我们的谢意。

Haleem J. Issaq, Timothy D. Veenstra

## 作者名单

- Karen S. Anderson** Center for Personalized Diagnostics, Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe, AZ, USA
- Thorkell Andresson** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Ihor Batruch** Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada
- Josip Blonder** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, Maryland, MD, USA
- Julien Boccard** School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland
- Egisto Boschetti** EB-Consult, Croissy, France
- Allen D. Bosley** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Dean E. Brenner** Kutsche Family Professor of Internal Medicine, Professor of Pharmacology, University of Michigan and VA Medical Center, Ann Arbor, MI, USA
- Giovanni Candiano** Laboratory on Pathophysiology of Uremia, G. Gaslini Children Hospital, Genova, Italy
- Joe R. Cannon** University of Maryland, College Park, Department of Chemistry and Biochemistry, College Park, MD, USA
- Richard M. Caprioli** Mass Spectrometry Research Center, Department of Biochemistry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA
- Mary Joan Castillo** Department of Chemistry, University of Connecticut, Storrs, CT, USA
- King C. Chan** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Wonryeon Cho** Bio-Nano Chemistry, Wonkwang University, Iksan, Jonbuk, Korea
- Sudipto Das** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Eleftherios P. Diamandis** Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; Department of Clinical Biochemistry, University Health Network, Toronto, ON, Canada and Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada
- Danijel Djukovic** Mitochondria and Metabolism Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Andrei P. Drabovich** Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada
- Virginia Espina** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- Catherine Fenselau** University of Maryland, College Park, Department of Chemistry and Biochemistry, College Park, MD, USA

- Stephen D. Fox** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Helen G. Gika** Department of Chemical Engineering, Aristotle University Thessaloniki, Greece
- Young Ah Goo** Department of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle, WA, USA and Department of Biobehavioral Nursing and Health Systems, University of Washington, Seattle, WA, USA
- David R. Goodlett** Department of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Haleem J. Issaq** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Hans-Martin Jäck** Division of Molecular Immunology, Department of Internal Medicine III, Nikolaus-Fiebiger-Center of Molecular Medicine, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany
- Cheng S. Lee** Department of Chemistry and Biochemistry, University of Maryland, College Park, MD, USA
- Brian Leyland-Jones** Edith Sanford Breast Cancer Initiative, Sioux Falls, SD, USA
- Lance A. Liotta** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- Frederick H. Long** Spectroscopic Solutions, LLC, Randolph, NJ, USA, Henry W. Long Center for Functional Cancer Epigenetics and Dana-Faber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- Adam J. McShane** Department of Chemistry, University of Connecticut, Storrs, CT, USA
- Zhaojing Meng** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Claudius Mueller** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- G. A. Nagana Gowda** Mitochondria and Metabolism Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Steven M. Patrie** Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA
- Maria P. Pavlou** Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- Emanuel F. Petricoin, III** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- Marielena Pierobon** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- Robert Plumb** Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA
- DaRue A. Prieto** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, Maryland, MD, USA
- Ji Qiu** Center for Personalized Diagnostics, Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe, AZ, USA
- Daniel Raftery** Mitochondria and Metabolism Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Frederic E. Regnier** Department of Chemistry, Purdue University, West Lafayette, IN, USA
- Pier Giorgio Righetti** Laboratory on Pathophysiology of Uremia, G. Gaslini Children Hospital, Genova, Italy
- Michael J. Roth** Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA
- Serge Rudaz** School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland



- Erin H. Seeley** Mass Spectrometry Research Center, Department of Biochemistry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA
- Georgios A. Theodoridis** Department of Chemistry, Aristotle University Thessaloniki, Greece
- Melissa Tuck** Project Manager, Cancer Prevention Clinical Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- D. Kim Turgeon** Clinical Associate Professor of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Que N. Van** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Timothy D. Veenstra** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA
- Dajana Vuckovic** Department of Chemistry and Biochemistry, Concordia University, Montreal, QC, Canada
- Chenchen Wang** Department of Chemistry and Biochemistry, University of Maryland, College Park, MD, USA
- Bih-Rong Wei** Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA
- Ian D. Wilson** Biomolecular Medicine, Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK
- Jürgen Wittmann** Division of Molecular Immunology, Department of Internal Medicine III, Nikolaus-Fiebiger-Center of Molecular Medicine, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany
- Julie Wulfschlegel** George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA
- Xudong Yao** Department of Chemistry, University of Connecticut, Storrs, CT, USA
- Xiaoying Ye** Laboratory of Proteomics and Analytical Technologies, Advanced Technology Program, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, Maryland, MD, USA
- Lian Yee Yip** Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore
- Eric Chun Yong Chan** Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore
- Junmei Zhang** Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

# 目 录

译者序

前言

作者名单

<b>第 1 章 生物标志物的发现：实验设计和实施</b> .....	1
1.1 引言.....	1
1.2 定义.....	2
1.3 生物标志物发现的现状.....	3
1.4 实验设计和实施.....	5
1.5 实验设计过程的差错.....	6
1.6 实验实施过程的误差.....	9
1.7 蛋白质生物标志物的特异性.....	12
1.8 数据统计分析.....	13
1.9 建议.....	14
1.10 结论和展望.....	14
致谢.....	15
参考文献.....	15
<b>第 2 章 基于蛋白质组学和质谱技术的生物标志物的发现</b> .....	18
2.1 引言.....	18
2.2 蛋白质生物标志物的发现和发展原则.....	18
2.3 蛋白质组学样品制备.....	20
2.4 蛋白质的质谱鉴定.....	23
2.5 翻译后修饰疾病生物标志物.....	26
2.6 蛋白质的质谱定量分析.....	26
2.7 生物标志物的确认.....	30
2.8 生物标志物的验证.....	31
2.9 基于质谱的蛋白质生物标志物发现的局限性.....	32
2.10 结论和展望：整合的生物标志物发现平台.....	32
参考文献.....	33

<b>第 3 章 蛋白质组学分析组织样本前处理方法</b> .....	41
3.1 引言 .....	41
3.2 基于质谱的蛋白质组学研究可使用的组织样本类型 .....	42
3.3 组织样本裂解/均质化 .....	44
3.4 萃取 .....	46
3.5 结论 .....	50
致谢 .....	51
参考文献 .....	51
<b>第 4 章 代谢组学中生物体液和组织样本前处理技术</b> .....	54
4.1 引言 .....	54
4.2 代谢组学中理想的样本前处理技术 .....	54
4.3 生物体液样本前处理方法 .....	56
4.4 组织样本代谢组学 .....	63
4.5 代谢组学中样本前处理新发展趋势 .....	65
4.6 结论和展望 .....	69
致谢 .....	70
参考文献 .....	71
<b>第 5 章 血样本采集：分析前变量和标准操作规程</b> .....	79
5.1 引言 .....	79
5.2 分析前变量的重要性 .....	80
5.3 标准操作规程 .....	81
5.4 样本选择原则 .....	82
5.5 人血液样本及其成分 .....	82
5.6 其他生物样本 .....	84
5.7 血源性病原体，全面性防护措施和安全性 .....	84
5.8 受试者保护 .....	84
5.9 结论 .....	85
参考文献 .....	86
<b>第 6 章 基于核磁共振的生物标志物发现方法</b> .....	87
6.1 引言：为什么使用核磁共振？ .....	87
6.2 核磁共振硬件进展 .....	88
6.3 核磁共振分析的样品前处理 .....	89
6.4 一维核磁共振方法：氢谱、碳谱和磷谱 .....	93

6.5	二维核磁共振方法	95
6.6	靶向代谢指纹图谱	97
6.7	高分辨魔角旋转核磁共振	101
6.8	磁共振光谱	103
6.9	数据处理和预处理	105
6.10	核磁共振的代谢物鉴定	107
6.11	未来的方向和结论	108
	参考文献	109
<b>第 7 章</b>	<b>在不分馏的情况下使用数据独立采集的质谱扩展检测动态范围</b>	<b>120</b>
7.1	引言	120
7.2	PAcIFIC 和定量分析	123
7.3	用 PAcIFIC 进行蛋白质组分析	126
7.4	展望	128
	参考文献	128
<b>第 8 章</b>	<b>基于气相色谱/质谱的代谢组学研究</b>	<b>131</b>
8.1	引言	131
8.2	气相色谱/质谱在代谢组学研究中的应用	132
8.3	大规模代谢组调查的策略	136
8.4	结论和展望	139
	参考文献	140
<b>第 9 章</b>	<b>基于液相色谱/质谱的代谢组学研究</b>	<b>144</b>
9.1	引言	144
9.2	代谢组学指纹图谱的色谱方法	145
9.3	检测	152
9.4	质控、数据分析和生物标志物检测	153
9.5	代谢物鉴定和生物标志物确认	154
9.6	结论	155
	参考文献	156
<b>第 10 章</b>	<b>基于毛细管电泳/质谱的蛋白质组学和代谢组学研究</b>	<b>160</b>
10.1	使用毛细管电泳/质谱分析代谢物指纹图谱	160
10.2	使用毛细管电泳/质谱分析蛋白表达水平	162
10.3	结论	165
	致谢	166

参考文献	167
<b>第 11 章 凝胶电泳法在低丰度蛋白标志物筛查中的应用进展</b>	<b>171</b>
11.1 引言	171
11.2 2-DE 在蛋白质组学中的应用进展	172
11.3 单独使用 2-DE 无法实现低丰度蛋白的筛查	173
11.4 增强低丰度蛋白	173
11.5 2-DE 用于蛋白标志物的发现及低丰度蛋白的富集	176
11.6 结论	182
章后记	182
致谢	183
参考文献	183
<b>第 12 章 基于二维差异凝胶电泳途径的生物标志物发现</b>	<b>187</b>
12.1 引言	187
12.2 凝胶电泳: 发展历史	187
12.3 二维差异凝胶电泳	188
12.4 二维聚丙烯酰胺凝胶电泳和二维差异凝胶电泳的优缺点	189
12.5 二维差异凝胶电泳在生物标志物发现中的应用	190
12.6 结论	190
致谢	191
参考文献	191
<b>第 13 章 基于亲和定向实验的生物标志物发现</b>	<b>192</b>
13.1 引言	192
13.2 亲和定向研究方法	196
13.3 单一基因表达产品选择	201
13.4 翻译后修饰	202
13.5 丰度蛋白去除	211
13.6 结论	211
参考文献	212
<b>第 14 章 微波辅助天冬氨酸选择性蛋白酸水解</b>	<b>219</b>
14.1 引言	219
14.2 天冬氨酸选择性蛋白酸水解	219
14.3 微波辅助天冬氨酸选择性蛋白酸水解	220
14.4 基于微波辅助酸水解技术的方法开发	221

14.5 微波辅助蛋白酸水解的应用 .....	224
14.6 微波辅助天冬氨酸选择性酸水解方法的优劣性 .....	227
参考文献 .....	228
<b>第 15 章 生物标志物发现的样本消耗、分级分离和富集 .....</b>	<b>231</b>
15.1 引言 .....	231
15.2 消耗 .....	232
15.3 蛋白质和代谢产物的分级分离程序 .....	233
15.4 亲和色谱法 .....	235
15.5 等电聚焦法 .....	235
15.6 体积排阻色谱 .....	236
15.7 结论 .....	237
参考文献 .....	237
<b>第 16 章 蛋白和代谢物的鉴定 .....</b>	<b>239</b>
16.1 蛋白的鉴定 .....	239
16.2 全代谢组学中代谢物的鉴定 .....	244
参考文献 .....	250
<b>第 17 章 疾病相关蛋白质生物标志物的定量蛋白质组学发展 .....</b>	<b>253</b>
17.1 引言 .....	253
17.2 蛋白质生物标志物发现的定量蛋白质组学分析 .....	253
17.3 候选生物标志物的靶向蛋白质组学验证 .....	260
17.4 分析物的复杂度和样品通量 .....	264
17.5 结论 .....	265
致谢 .....	266
参考文献 .....	266
<b>第 18 章 基于质谱和核磁共振的定量代谢组学 .....</b>	<b>277</b>
18.1 代谢组学 .....	277
18.2 化学计量学分析与定量代谢组学的比较 .....	278
18.3 质谱 .....	279
18.4 核磁共振 .....	283
18.5 结论 .....	289
参考文献 .....	291
<b>第 19 章 代谢组学和蛋白质组学数据的多元分析 .....</b>	<b>298</b>
19.1 引言 .....	298

19.2	研究 1: 通过蛋白质组学检测癌症	304
19.3	研究 2: 通过代谢组学检测心脏病	306
19.4	结论	309
	参考文献	310
<b>第 20 章</b>	<b>用于蛋白质分子诊断和生物标志物发现的自上而下的质谱技术</b>	<b>312</b>
20.1	引言	312
20.2	自上而下的质谱仪硬件	315
20.3	样品制备和分离	319
20.4	信息学	322
20.5	研究现状	322
20.6	结论	325
	参考文献	326
<b>第 21 章</b>	<b>蛋白-蛋白交互网络在潜在生物标志物识别和表征中的作用</b>	<b>335</b>
21.1	引言	335
21.2	使用蛋白-蛋白交互作用的网络分析	337
21.3	蛋白-蛋白交互作用数据库	341
21.4	检验蛋白-蛋白交互作用的常见实验方法	342
21.5	背景问题的处理	345
21.6	结论	346
	参考文献	346
<b>第 22 章</b>	<b>反相蛋白芯片技术: 临床研究领域进展</b>	<b>351</b>
22.1	引言	351
22.2	反相蛋白芯片的起源	351
22.3	临床分子肿瘤学的 RPMA	352
22.4	通过 RPMA 验证由质谱发现的候选生物标志物	357
22.5	结论与展望	358
	参考文献	359
<b>第 23 章</b>	<b>自身抗体和生物标志物的发现</b>	<b>365</b>
23.1	引言	365
23.2	自身抗体检测的蛋白质组学方法	366
23.3	自身抗体与疾病阶段的关系	373
23.4	挑战与未来的发展	375
	参考文献	376

第 24 章 微小核糖核酸及生物标志物的发现	382
24.1 引言	382
24.2 miRNA 的生物学基础、功能和检测	382
24.3 miRNA 生物标志物发现研究实例	390
致谢	392
参考文献	392
第 25 章 组织中完整生物分子的质谱成像	397
25.1 引言	397
25.2 基质应用	399
25.3 蛋白质分析	400
25.4 多肽和蛋白质的消解	401
25.5 脂类分析	403
25.6 药物分析	404
25.7 3D 成像	406
25.8 快速成像	406
25.9 结论和展望	407
致谢	407
参考文献	407
第 26 章 基于质谱的蛋白质生物标志物的确认方法	412
26.1 引言	412
26.2 用于蛋白质定量的 MRM-MS	414
26.3 用于生物标志物验证的 MRM-MS 实验性能特征	415
26.4 提高生物标志物验证的样本富集策略	417
26.5 提高生物标志物验证的基于质谱的策略	418
26.6 使用稳定同位素作为内标物	420
26.7 MRM-MS 实验和生物标志物验证的生物信息学软件	422
26.8 基于 MRM-MS 的选定生物标志物验证的应用	423
26.9 结论和展望	425
致谢	425
参考文献	426
第 27 章 用于生物标志物发现的代谢物质谱数据处理	430
27.1 代谢组学生物标志物的发现	430
27.2 基于质谱分析法的代谢组学	430



27.3 靶向和非靶向策略	432
27.4 数据处理	433
27.5 变量选择	436
27.6 数据建模	438
27.7 模型验证	444
27.8 结论	445
参考文献	446
<b>第 28 章 分析方法和生物标志物的验证</b>	<b>452</b>
28.1 引言	452
28.2 讨论	452
28.3 实验设计与操作	453
28.4 生物标志物的识别和确认	454
28.5 生物标志物的验证	454
28.6 结论	455
参考文献	455
索引	457