

Clinical Application and Studies
of Tumor Markers

肿瘤标志 临床应用与研究

(第二版)

万文徽 主编



北京大学医学出版社

肿瘤标志临床应用与研究(第二版)

Clinical Application and Studies of Tumor Markers

主 编 万文徽

副主编 章静波 邓国仁

王北宁 康熙雄

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤标志临床应用与研究 / 万文徽主编. — 2版. — 北京:
北京大学医学出版社, 2007.9

ISBN 978-7-81071-949-0

I. 肿… II. 万… III. 肿瘤—实验室诊断—研究 IV.
R730.43

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007) 第 094477 号

肿瘤标志临床应用与研究 (第二版)

主 编: 万文徽

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 王丽华 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 29.25 字数: 689 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

书 号: ISBN 978-7-81071-949-0

定 价: 69.90 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

肿瘤标志临床应用与研究

(第二版)

编委会名单

主 编 万文徽

副主编 章静波 邓国仁 王北宁 康熙雄

审 校 凌启柏

编 委 (姓名以作者文章先后为序)

万文徽 李振甫 许佐良 康熙雄

王北宁 齐 军 李金明 杨振华

吴健民 纪小龙 何洛文 李金锋

柯 杨 邓国仁 李志刚 方伟岗

冯久贤 章静波 刘叙仪 崔 巍

范振符 毛建军 黄 飏 季加孚

袁志宏 郭尧君 彭嘉柔 凌启柏

肿瘤标志临床应用与研究

(第二版)

参加编写人员

(姓名以作者文章先后为序)

万文徽	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
李振甫	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
许佐良	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
刘 波	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
王 琼	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
王国洪	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
高 晨	拜耳医药保健有限公司
孙 巍	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
朱 军	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
王德林	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
方 芳	首都医科大学北京天坛医院
王雅杰	首都医科大学北京天坛医院
康熙雄	首都医科大学北京天坛医院
陈 燕	福建省肿瘤医院
余 靖	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
王北宁	北京军区总医院
梁化歧	北京军区总医院
齐 军	中国医学科学院肿瘤医院
李金明	卫生部临床检验中心
杨振华	卫生部临床检验中心
吴健民	华中科技大学附属协和医院
纪小龙	武警总医院
何洛文	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
李金锋	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
屈晨雪	北京大学第一医院
柯 杨	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
李 勇	北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
邓国仁	美国旧金山加利福尼亚大学医学中心
李志刚	北京儿童医院血液病中心

方伟岗 北京大学医学部
沙慧芳 上海胸科医院 上海胸部肿瘤研究所
冯久贤 上海胸科医院 上海胸部肿瘤研究所
章静波 中国医学科学院基础医学研究所
王 湛 中国医学科学院基础医学研究所
王 青 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
赵永娟 中国医学科学院基础医学研究所
刘叙仪 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
李 宁 吴阶平基金会
许 洋 吴阶平基金会
孙可歆 吉林医药学院
秦绪珍 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院
李永哲 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院
崔 巍 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院
曾 瑄 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院
陈智周 中国医学科学院肿瘤医院
范飞舟 北京百澳东方生物传感技术有限公司
范振符 中国医学科学院肿瘤医院
何方洋 北京望尔生物技术有限公司
毛建军 中国科学院化学研究所
刘国詮 中国科学院化学研究所
黄 飏 江苏省原子医学研究所
郑卫东 广东省人民医院
刘志忠 首都医科大学北京天坛医院
季加孚 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
袁志宏 北京大学医学部基础医学院
步召德 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
郭尧君 中国科学院生物物理研究所
王 锋 中国科学院生物物理研究所
彭嘉柔 北京大学医药卫生分析中心
凌启柏 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
吴 健 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
杨江颖 北京大学临床肿瘤学院 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院

序一

记得20世纪60年代,我刚投身于肿瘤事业时,鉴于AFP、CEA相继被发现,当时曾有“一滴血、一泡尿”攻克癌症早期诊断的豪迈目标。一时群起而“攻”之,各有关实验室几乎均在血液、体液及排泄物中研究,探索有助于癌症诊断的各种指标,甚至组织现场大会战等。当然,这种在癌的发生机制尚缺乏认识的背景下,又采取群众运动的形式,只能以失败而告终。但是,人们的这一良好愿望并未随之消失。

近30年来,在医学家、生物学家的努力下,人类对于自身的认识已进入微观层次的剖析,从而对于肿瘤发生、发展的机制也有了更明确的认识,即环境因素(外因)与人体内基因(内因)长期相互作用,致使某些基因表达失常,导致细胞发生质的改变而失控地异常增殖形成癌症。从致癌物的入侵、参与体内代谢、癌基因被激活或抑癌基因失活、DNA发生改变,直至癌的形成,是一漫长的过程。从癌细胞仅限于腺体基底膜内的原位癌,发展至有浸润、转移能力的进展期癌,也有一不短的发展历程。因此,癌症是一多阶段、缓慢发展的疾病,这样就为人们提供了一个揭露它的充分的空间。尤其是随着各种分子生物学应用技术的快速发展,各种高通量、高敏感性、大规模生物芯片分析及蛋白质组学研究技术的兴起,使肿瘤标志应运而生,成为一门新兴的富有生命力的学科。

肿瘤标志是指由于相关基因的改变或蛋白质后修饰出现问题,组织细胞所表达出的蛋白质和生物活性物质,或是人体免疫功能和代谢异常产物在组织体液或排泄物中可检测到的活性物质或因子,包括DNA、RNA和蛋白质等生物分子。这些物质的检测将有助于临床对于疾病的认识。虽然目前肿瘤标志的应用主要限于对肿瘤疗效或预后的判断以及肿瘤复发与否的监控,但相信随着更多肿瘤标志的发现、更灵敏检测方法的建立以及选择多个肿瘤标志参数联合检测分析等,肿瘤标志将会对癌症的诊断,甚至高危个体的预警均起到日益重要的作用。

本书是以万文徽教授为首的众多从事该专业的同道多年来经验的总结,也是自1996年以来全国继续医学教育项目“肿瘤标志临床应用与研究进展”学习班教材的进一步完善与提高,反映了近年来国内外在该领域的主要重大进展,是临床医师,尤其是初步涉及肿瘤专业的同道们的一本很好的继续医学教育教材。相信本书的问世,定能推动我国肿瘤标志学科的发展,并将有助于肿瘤防治事业。

徐光炜

2007年3月

序二

长期以来,医院治疗的肿瘤患者以中晚期居多,治愈率较低,虽然早期癌症患者疗效较好,但是仍有相当一部分患者难以治愈。肿瘤治疗的关键在于早期发现、早期治疗,这已成为人们的共识。目前医院诊断早期肿瘤主要是靠影像学和细胞病理学诊断技术,一般都是在具有明显的占位性病变和临床症状后才得以确诊。可是从细胞癌变的生物学角度去理解,这种占位性病变已经不是癌变的最早期,早期癌的临床概念会随着科学技术的发展而进一步更新。事实上,随着新技术、新方法的出现以及肿瘤发生、发展临床和基础研究的深入,人们已经开始诊断出更早期的肿瘤。然而科学的发展使人们认识到,治疗这种占位病变的肿瘤可能还不是控制肿瘤的最有效的办法。当研究者们找到正常细胞是如何发展成不可逆转的癌细胞的答案时,也就是说,能够准确地预报目前尚难以发现的微小早期癌时,肿瘤早期发现才会取得战略性的突破。到那个时候,也将会产生控制早期癌发生的更有效的方法,使肿瘤的发生率明显下降。

近20年来,人们对肿瘤细胞发生、发展的分子机理有了更多的认识。由于环境致癌因素与人体内基因的相互作用,导致某些基因表达异常,这种基因表达异常的不断累积,逐步使细胞的增殖和死亡动态平衡失调,最终使正常细胞生物学性质发生改变而成为癌细胞。有关细胞癌变的临床和基础研究进展迅速,尤其是近几年来随着人类基因组计划的完成,高通量、大规模基因分析技术的出现以及蛋白质组学研究的兴起,人们已经开始从过去的对于细胞癌变的单基因水平的研究转向集成式、多层次、信息化的综合研究。在DNA、RNA、蛋白质、染色体以及细胞水平上观察到一系列和细胞癌变相关的变化,这些异常的变化,实质上就是细胞癌变不同阶段的标志,这些标志的研究和确定,无论对肿瘤的早期发现、早期诊断,还是对肿瘤的预防和治疗都具有重要的应用价值。

正如前述,肿瘤是环境与宿主因素相互作用、多基因参与的复杂疾病,且具有多阶段性、缓慢发展的特点。往往不是单一层次上某一个简单的细胞功能改变决定了细胞癌变的命运。因此,我们不能设想任何一个单一的肿瘤异常改变(肿瘤标志)可以准确无误地用于肿瘤的早期发现和诊断以及指导临床治疗。从单基因向多基因、从单一层次向集成层次、从细胞向整体的研究模式转变,已经逐渐成为未来肿瘤研究的主导方向。肿瘤标志的研究和应用也会由单一标志向多个标志以及标志谱(marker profiling)的方向发展。与癌变相关的DNA、RNA、蛋白

质、染色体以及细胞变化谱图 (profiles) 等将逐渐被人们认识, 这些与癌变相关的变化谱将会构成肿瘤标志谱 (tumor marker profiles), 更准确地用于指导肿瘤预防、诊断和治疗。在不久的将来, 会出现与肿瘤发生、发展相关的基因突变谱、基因甲基化谱、基因多态谱、基因表达谱、体液蛋白质 (或其他化学成分) 谱、染色体谱以及细胞和组织的分子影像谱图等。其中尤以血液为代表的体液蛋白质 (及其他化学成分) 谱以及细胞、组织分子影像谱图将逐渐成为肿瘤标志研究领域中的热点, 在未来肿瘤的早期发现、早期治疗中发挥重要作用。这些集成式的肿瘤标志的出现和广泛应用, 会逐渐改变当前以诊治中晚期肿瘤为主的被动局面, 使肿瘤的早期发现、预防和控制成为可能。一系列与肿瘤防控相关的新技术和方法也将得到广泛应用, 人类将在战胜癌症的征途中迈出新的步伐。

《肿瘤标志的临床应用与研究进展》一书, 较系统地介绍了肿瘤标志的临床应用及其评价, 尤其是关于近年来肿瘤研究领域的重要进展。相信本书的出版, 将会进一步推动我国肿瘤标志的研究及其在临床上的广泛应用, 为我国肿瘤的防治事业作出应有的贡献。

程书钧

2007 年 5 月

前言

第二版

《肿瘤标志临床应用与研究进展》于2005年8月第一版问世以来,得到众多朋友、同行及读者的关注与支持。但使作者内心一直感到不安的是,由于此书实际成稿于2002~2003年,书中的确存在太多不足,似仍未能跟上现代肿瘤标志相关研究的迅速进展。尽管任何事物的终点往往可望而不可及,可是交出一份较为过得去的考卷,总是自己应该追求的。因此,在原书的基础上,依靠四位副主编、各位编委及作者对全书进行了重新编撰,删改了重复和过时的概念,提出了一些新的认识,补充了新的内容,历时一年余,完成了第二版,并更名为《肿瘤标志临床应用与研究》。

对于当前临床所应用的血清(血浆)肿瘤标志及组织细胞肿瘤标志,国内外医学界始终存在着争论。纵观肿瘤标志的来源及多年临床应用的情况,其与人们所期望的理想的肿瘤标志还存在相当的距离,尤其是不适宜作为肿瘤早期诊断及人群筛查的指标。但是以肿瘤标志监测肿瘤的复发及治疗效果,进而估计预后的作用是肯定无疑的。因此,在临床应用肿瘤标志时如何正确地认识并科学、合理地分析检测结果是不可忽视的。本书在第一、第二和第三章集中介绍了肿瘤标志发展的概况、概念、分类、来源与临床应用。临床应用部分从血清(血浆)肿瘤标志及组织细胞肿瘤标志两方面分别介绍。在血清(血浆)肿瘤标志方面,除重点复习了当前临床所应用的肿瘤标志和测定方法外,对肿瘤标志临床测定的评估方法、临床应用要点和应用中存在的问题与解决方法、质控和标准化以及关于血清(血浆)肿瘤标志临床应用实施准则的讨论等方面,均提出了切实的看法。在组织细胞肿瘤标志方面,除介绍肿瘤标志在免疫组织化学分析中的临床应用外,分别重点介绍了已在肿瘤临床诊治中具有实际应用价值的乳腺激素受体及Her-2/neu产物蛋白。

肿瘤标志的临床应用研究作为肿瘤研究的重点课题,自20世纪90年代中期以来再次广泛地引起人们的兴趣与关注。然而值得注意的是,众多肿瘤研究实验室已将肿瘤诊断标志和治疗靶位的探索结合起来,其所涉及内容之广泛与细致,颇令人感到难以总结并使之系统化。本书第四章阐述了当前与肿瘤标志有关的主要研究重点,包括肿瘤遗传性标志、非遗传性分子生物学标志、人类端粒酶与肿瘤、细胞周期调控与肿瘤、RNAi、实体瘤耐药基因以及蛋白质组学在肿瘤研究

中的现状等。

再有,任何科学研究的进展与技术的进步密不可分,因此在第五章系统介绍了与肿瘤标志检测相关的技术原理及方法。

此外,为了便于临床工作参考与查找,在主要内容之后,增加了“临床常用肿瘤标志参考临界值”及“中英文词汇对照检索”两个附录。

近10年来,随着关于肿瘤发生、发展认识的不断深入以及分子生物学技术的迅速进展,众多研究已证明,肿瘤特异分子生物学标志的存在确定无疑,因此人们有理由对获得和应用肿瘤特异标志(tumor specific marker)寄予期望并为之付出努力。诚然要以辅助临床进行诊治的肿瘤特异标志代替当前临床普遍应用的肿瘤相关标志,仍有很多问题需要深入探索,诸如:标志本身性质稳定、检测的重复性良好、敏感度和特异度均满意以及测定方法简便经济,同时不可忽视肿瘤患者的个体差异等。总之,肿瘤标志的应用必须适应于临床实际的需要。为达此目的,我们将有一段不短的奋斗路程。

希望本书对当前从事临床医学诊疗实践、肿瘤基础科学研究和医学检验的人员的工作能有所助益,也希望对有关技术人员在拓宽开发应用于肿瘤诊治产品的研发思路,能够有所帮助。

我衷心地感谢参加编写本书的各位专家及朋友,感谢他们在繁忙的工作中,额外辛勤地完成所承担的写作部分。衷心地感谢北京大学医学出版社的指导与支持。

并且特别感谢北京大学临床肿瘤学院暨北京市肿瘤防治研究所北京肿瘤医院的创建者徐光炜教授和中国工程院院士、中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所程书钧教授为本书书写序言。

本书不妥之处,恭请批评指正。

万文徽

2007年5月

目 录

第一章 总 论

一、肿瘤标志的发展概况	1
二、肿瘤标志的概念和分类	2

第二章 肿瘤标志的获得与鉴定：抗原和抗体

第一节 肿瘤抗原的研究、鉴定与应用	7
一、抗原和肿瘤抗原的一般概念	7
二、肿瘤抗原的特点	10
三、肿瘤抗原的加工和呈递	11
四、肿瘤抗原的研究方法	13
五、肿瘤抗原的鉴定	15
六、肿瘤抗原的应用	17
七、肿瘤抗原研究的展望	20
第二节 抗体的生物学特性及抗体的制备和应用	22
一、机体的免疫系统及抗体的产生	22
二、抗体的分子结构	26
三、抗体工程	31
四、抗体的分离纯化技术	42
五、抗体与抗原的反应及反应模式	45
六、抗体应用存在的问题及前景	48

第三章 肿瘤标志的临床应用

第一节 血清(血浆)肿瘤标志及其测定方式	53
一、血清(血浆)肿瘤标志	53
二、血清(血浆)肿瘤标志测定方式	95
第二节 血清(血浆)肿瘤标志临床测定的评估	101
一、诊断试验评价的资料准备	101
二、诊断试验评价指标	102

三、接受器工作特性曲线	103
四、关于血清(血浆)肿瘤标志的临界参考值	105
第三节 血清(血浆)肿瘤标志临床应用要点	106
一、血清(血浆)肿瘤标志在肿瘤临床诊治中的作用	107
二、血清(血浆)肿瘤标志临床应用需要注意的问题及解决办法	108
第四节 血清(血浆)肿瘤标志免疫测定的质量控制和标准化	112
一、影响血清(血浆)肿瘤标志免疫测定的因素	112
二、目前国内血清(血浆)肿瘤标志测定存在的问题	114
三、血清(血浆)肿瘤标志临床免疫测定标准化的一般原则	115
四、甲胎蛋白、前列腺特异抗原和癌胚抗原测定的标准化	118
第五节 关于血清(血浆)肿瘤标志临床应用实施准则	120
一、肿瘤标志临床应用的一般原则	121
二、肿瘤标志检测的质量保证	122
三、小结	126
第六节 组织细胞肿瘤标志的免疫组化检测	130
一、免疫组化染色方法	131
二、免疫组化结果读判	139
三、免疫组化在肿瘤临床中的应用	144
第七节 乳腺癌雌激素、孕激素受体测定的临床意义	152
一、雌激素受体的结构	152
二、受体的作用机制	153
三、受体作用的特点	154
四、雌激素受体和孕激素受体的测定方法	155
五、受体的放射性配体结合分析法	155
六、测定乳腺癌雌激素受体和孕激素受体的临床意义	157
七、注意不同检测方法对激素受体评估的影响	158
第八节 HER-2/neu 基因产物在乳腺癌诊断治疗中的作用	160
一、HER-2/neu 的结构与功能	160
二、HER-2/neu 和乳腺癌	162
三、HER-2/neu 的检测	165
四、结语	167

第四章 肿瘤标志相关研究

第一节 肿瘤遗传标志及其应用	169
一、肿瘤的遗传方式	169
二、肿瘤相关基因作为遗传标志的应用价值	175
第二节 实体肿瘤分子生物标志的研究和应用	180
一、实体肿瘤分子生物标志存在的理论依据	180

二、肿瘤分子生物标志测定的内容及方法	181
三、肿瘤分子生物标志测定的对象	184
四、多种肿瘤标志的综合分析	185
五、肿瘤分子生物标志测定中的问题及对策	186
六、肿瘤分子生物标志的应用前景	188
第三节 儿童急性淋巴细胞白血病分子标志的研究	190
一、t(1; 19)(q23; p13)及其形成的 E2A/PBX1 融合基因	190
二、MLL 基因重排及其形成的融合基因	191
三、t(12; 21)(p13; q22)易位及其形成的 TEL/AML1 融合基因	193
四、t(9; 22)(q34; q11)易位及其形成的 BCR/ABL 融合基因	194
五、免疫球蛋白及 T 细胞受体基因重排	196
六、儿童 ALL 分子标志定量检测存在的问题及展望	199
第四节 肿瘤侵袭转移的分子机制及临床意义	202
一、肿瘤转移的主要途径	202
二、肿瘤细胞侵袭转移的调节基因	203
三、细胞黏附分子与肿瘤侵袭转移	204
四、细胞外基质降解与肿瘤侵袭转移	205
五、细胞的运动能力与肿瘤侵袭转移	206
六、肿瘤血管生成在侵袭转移中的意义	207
七、肿瘤侵袭转移中细胞信号传导机制的改变	208
八、肿瘤骨转移的研究进展	210
九、肿瘤转移的早期诊断	212
十、新世纪肿瘤转移研究面临的挑战	214
第五节 人类端粒酶与肿瘤	215
一、端粒的结构与功能	216
二、端粒与细胞老化、永生化	216
三、端粒酶、肿瘤与细胞分化	217
四、端粒酶检测	219
五、端粒酶作为肿瘤治疗的靶点	221
六、展望	222
第六节 细胞周期调控与肿瘤	223
一、细胞周期的概念	224
二、细胞周期调控	226
三、细胞周期与肿瘤	233
第七节 P16 与 PRb 在细胞周期调控中的作用	238
一、p16 抑癌基因的研究进展	239
二、对 Rb 基因在肿瘤中的作用与调控的认识	245
三、展望	248

第八节 RNAi 与肿瘤	250
一、RNAi 的研究历史	251
二、RNAi 的原理	252
三、RNAi 与肿瘤的关系及其在肿瘤治疗中的应用	255
四、RNAi 技术概要	260
第九节 实体瘤耐药机制研究	266
一、药理性耐药	267
二、典型获得性 MDR	267
三、微环境与耐药	274
四、环氧化酶-2 与耐药	277
五、小结	278
第十节 蛋白质组学与肿瘤研究	280
一、蛋白质组学研究方法	280
二、蛋白质组学及蛋白指纹图谱技术在肿瘤研究中的应用	282
三、面临的问题与展望	287

第五章 肿瘤标志检测相关技术

第一节 荧光免疫分析	291
一、荧光免疫分析技术	291
二、流式细胞术	300
三、荧光原位杂交	305
第二节 放射免疫分析	312
一、现代免疫分析的历史背景	312
二、现代免疫分析的构成和方法设计	313
三、对形成灵敏度诸因素的分析	315
四、微点阵分析的原理与特性	316
第三节 酶免疫测定	317
一、原理	317
二、操作流程、类型、使用范围及特点	318
三、基本实验条件	321
四、正确进行 ELISA 测定的要点	323
五、ELISA 方法的改进与发展	326
六、实验室中的几种酶联免疫测定方法及其用途	327
第四节 胶体金免疫层析技术	328
一、免疫胶体金技术的基本原理	329
二、胶体金的制备方法	329
三、胶体金标记技术	331
四、胶体金的稳定性及免疫胶体金的储存	332

五、免疫层析技术	333
六、现状和展望	335
第五节 化学发光免疫分析	336
一、化学发光免疫分析的发展由来	337
二、化学发光反应	337
三、化学发光免疫分析	342
四、化学发光免疫分析的特点和发展前景	348
第六节 电化学发光免疫分析	350
一、电化学发光免疫分析的基本原理	351
二、电化学发光免疫分析的特点	352
第七节 时间分辨荧光免疫分析技术	353
一、时间分辨荧光免疫分析的原理	354
二、时间分辨荧光免疫分析的标记	356
三、时间分辨荧光免疫分析的方法	357
四、增强液	359
五、时间分辨荧光分析测量仪器	359
六、时间分辨荧光免疫分析的影响因素	360
七、时间分辨荧光免疫分析的发展前景	360
第八节 实时荧光定量 PCR 技术	361
一、技术基础	361
二、实时监测的化学物质及标记探针类型	361
三、实时荧光定量 PCR 的应用	365
第九节 免疫芯片	371
一、免疫芯片的分类	371
二、免疫芯片的关键技术	371
三、免疫芯片技术存在的问题	372
四、液态免疫芯片	373
五、免疫芯片的应用	374
第十节 生物芯片	376
一、基因芯片	377
二、组织芯片	380
三、蛋白质芯片技术及其应用	386
第十一节 蛋白质组学技术	391
一、蛋白质组学定义的发展	392
二、蛋白质组学研究的必要性、复杂性、长期性与挑战性	392
三、蛋白质组学研究及相关技术的发展	392
第十二节 双向电泳技术	395
一、双向电泳的原理	395