

· 论 著 ·

老年性痴呆患者血浆 NO 和 H<sub>2</sub>S 的变化及意义刘祥琴<sup>1</sup>, 刘小琦<sup>1</sup>, 晏 宁<sup>2△</sup>

(1. 四川省医学科学院四川省人民医院检验科, 成都 610072;

2. 重庆医科大学附属第二医院神经内科 400016)

**摘要:**目的 探讨老年性痴呆(AD)患者血浆中一氧化氮(NO)、硫化氢(H<sub>2</sub>S)、同型半胱氨酸(Hcy)和 C 反应蛋白(CRP)的水平变化及临床意义。方法 收集 AD 患者(AD 组)31 例, 正常对照组(NC 组)23 例。全部研究对象均进行简明精神状态量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)、Hachinski 缺血指数(HIS)和 Hamilton 抑郁量表(HRSD)量表检测, AD 患者用全面衰退量表(GDS)分级。取空腹静脉血 6 mL, 迅速分离血浆并置于 -70 °C 冰箱保存。分别测定血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 及 CRP 的含量; 进行比较和相关性分析。结果 (1)NO 水平: AD 组血浆 NO 水平为 (36.06 ± 13.92) μmol/L 较对照组 [(60.17 ± 19.77) μmol/L] 明显降低 (P < 0.01)。Spearman 相关分析显示, 血浆 NO 水平与 AD 的严重程度呈负相关, 与 AD 患者的 MMSE 评分呈正相关。(2) H<sub>2</sub>S 水平: AD 组血浆 H<sub>2</sub>S 水平为 (34.03 ± 6.78) μmol/L 较对照组 [(44.92 ± 6.53) μmol/L] 明显降低 (P < 0.01)。Spearman 相关分析显示血浆 H<sub>2</sub>S 水平与 AD 的严重程度呈负相关。(3)Hcy 水平: AD 组血浆 Hcy 水平为 (14.02 ± 2.95) μmol/L 显著高于对照组的 [(9.79 ± 2.51) μmol/L] (P < 0.01)。Spearman 相关分析显示血浆 Hcy 水平与 AD 的严重程度呈正相关。(4)CRP 水平: AD 组血浆 CRP 水平为 (1.25 ± 1.35) mg/L 与对照组 [(1.11 ± 1.30) mg/L] 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。(5)AD 组内 4 个指标血浆水平的 Pearson 相关分析显示, AD 组中血浆 Hcy 水平与 H<sub>2</sub>S 水平呈负相关, 而其余各指标没有明显的相关性, 即从血浆水平不能看出四者间存在相关性。结论 AD 患者血浆 NO 和 H<sub>2</sub>S 水平显著下降, Hcy 水平显著升高, 与 AD 患者的病情严重程度密切相关。

关键词: 阿尔茨海默病; 一氧化氮; 硫化氢; 同型半胱氨酸; C 反应蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0019-03

The Gasotransmitter NO and H<sub>2</sub>S in Alzheimer's diseaseLiu Xiangqin<sup>1</sup>, Liu Xiaoqi<sup>1</sup>, Yan Ning<sup>2△</sup>

(1. Clinical Laboratory of Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To clarify the role of NO, endogenous H<sub>2</sub>S, Hcy and CRP in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The plasma concentrations of NO, H<sub>2</sub>S, Hcy and CRP were measured in 31 patients with AD and 23 normal controls (NC). **Methods** 31 patients with Alzheimer's disease (AD) and 23 normal controls (NC) were recruited. Mini Mental State Examination (MMSE), Activity of Daily Living Scale (ADL), Hachinski Ischemic Score (HIS) and Hamilton's depression scale (HRSD) were performed in all patients and controls. The severity of AD was evaluated according to Global Deterioration Scale (GDS). The plasma levels of NO, H<sub>2</sub>S, Hcy and CRP were measured in all the objects. **Results** ① the plasma level of NO was significantly lower in the patients with AD (36.06 ± 13.92) μmol/L than in NC (60.17 ± 19.77) μmol/L (P < 0.01). ② the plasma level of H<sub>2</sub>S was significantly lower in the patients with AD (34.03 ± 6.78) μmol/L than in NC (44.92 ± 6.53) μmol/L (P < 0.01). ③ the plasma level of Hcy was significantly higher in the patients with AD (14.02 ± 2.95) μmol/L than in NC (9.79 ± 2.51) μmol/L (P < 0.01). Through rank correlation analysis, the severity of AD was positive correlation with the plasma concentration of Hcy. ④ The plasma level of CRP had not significant difference in the patients with AD and NC. **Conclusion** Gasotransmitter NO, H<sub>2</sub>S and Hcy are involved in the pathogenesis of AD, and their alteration in level may be associated with the severity of AD.

**Key words:** Alzheimer disease; nitric oxide; hydrogen sulfide; homocysteine; C-reactive protein

近年来的研究发现,老年性痴呆(AD)与各种血管危险因素存在明显的相关性;血管因素不仅参与了血管性痴呆(VD)发病时也可能与 AD 的发病相关<sup>[1-2]</sup>。对 AD 患者血管危险因素进行干预可能是 AD 预防及治疗的一条新途径。已有报道发现气体信号分子一氧化氮(NO)、硫化氢(H<sub>2</sub>S)、同型半胱氨酸(Hcy)和 C 反应蛋白(CRP)等血管危险因素分别与 AD 的发病相关,而这四者在机体的正常生理及病理过程中存在相互作用及联系<sup>[3-5]</sup>,但是,四者在 AD 患者血浆水平是否存在相关性,能否联合用于协助 AD 的诊断及治疗,目前尚无相关报

道。为此,作者研究 AD 患者的血浆 H<sub>2</sub>S、NO、Hcy 及 CRP 水平,并做相关性分析,从而了解其在 AD 发病中的作用及它们之间可能的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本实验采用成组设计方法,共收集可能 AD 的患者 31 例(AD 组),其中男 14 例,女 17 例,均符合美国国立神经疾病及交流障碍与卒中研究所-AD 及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)制定的可能 AD(probable AD)诊断标准, Hachinski 缺血指数(HIS) < 4 分,不以抑郁为起病形式,排除

△ 通讯作者, Tel:13983981914; E-mail:tidyyan@yahoo.com.cn.

血管性等其他原因引起的痴呆。同时收集健康受试者 23 例 (NC 组), 其中男 10 例, 女 13 例。无智能障碍、无神经精神科疾病史、无卒中史及痴呆病家族史。所有研究对象均获知情同意。分别以 EDTA、肝素锂为抗凝剂各抽取空腹静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, EP 管-70 °C 冰箱保存。

## 1.2 方法

**1.2.1 神经心理量表的测定** 全部研究对象均应用简明精神状态量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)、Hachinski 缺血指数(HIS)和 Hamilton 抑郁量表(HRS)进行检测。AD 患者用全面衰退量表(GDS)分级。对参与评分者进行统一训练和统一标准。

**1.2.2 血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 和 CRP 水平的测定** 血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 和 CRP 水平分别以硝酸还原法、敏感硫电极法、荧光偏振免疫法(FPIA)及散射比浊法进行测定。

**1.3 统计学处理** 分析资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 样本间男女构成比较采用  $\chi^2$  检验; 其它临床特点数据及指标均数比较采用  $t$  检验; 相关性分析应用 Pearson 相关分析。用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 检验水准设为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 基本情况比较** NC 组和 AD 组的性别构成、年龄、受教育年限比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 NC 组、AD 组基本情况比较

组别	n	性别		年龄(岁)	教育年限(年)
		男	女		
NC 组	23	10	13	68.30±7.55	6.91±3.70
AD 组	31	14	17	70.84±9.43	6.19±3.98

**2.2 血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 及 CRP 水平测定结果** 血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 及 CRP 水平测定结果见表 2。 $t$  检验结果显示, AD 组血浆 NO、H<sub>2</sub>S 水平分别低于 NC 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); AD 组血浆 Hcy 水平高于对照组( $P<0.05$ ); AD 组与 NC 组血浆 CRP 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 NC 组和 AD 组血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 及 CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	NC 组(n=23)	AD 组(n=31)
NO( $\mu\text{mol/L}$ )	60.17±19.77	36.06±13.92
H <sub>2</sub> S( $\mu\text{mol/L}$ )	44.92±6.53	34.03±6.78
Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	9.79±2.51	14.02±2.95
CRP(mg/L)	1.11±1.30	1.25±1.35

## 2.3 血浆 NO、H<sub>2</sub>S、Hcy 及 CRP 水平与认知功能的关系

**2.3.1 不同程度 AD 患者血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平的比较** 不同程度 AD 患者及 NC 组血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平见表 3。方差分析显示 4 组患者血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平有差异; 进一步的多重分析(SNK 法)显示血浆 Hcy 水平, 在轻、中、重度 AD 组显著高于 NC 组, 但不同程度 AD 患者之间血浆 Hcy 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 血浆 H<sub>2</sub>S 水平, 轻、中、重度 AD 组较正常组均降低, 重度 AD 组较轻度 AD 组有降低, 而轻度与中度、中度与重度之间差异无统计学意义; 血浆 NO 水平在中、重度 AD 组低于正常对照组。

**2.3.2 血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平与 AD 的程度等级相关分析** 将 NC 组及 AD 组患者分成 4 个等级: 以 NC 为 0 级, 轻度 AD 为 1 级, 中度 AD 为 2 级, 重度 AD 为 3 级。分析血浆

H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平分别与 AD 的严重程度之间的相关关系(Spearman 相关分析法), 结果显示, 血浆 H<sub>2</sub>S、NO 水平与 AD 的严重程度呈负相关, 即随着痴呆严重程度的增加, 血浆 H<sub>2</sub>S、NO 水平呈下降趋势; 而血浆 Hcy 水平与 AD 患者的严重程度呈正相关, 即随着痴呆程度的加重, 血浆 Hcy 水平呈上升趋势, 见表 4。

表 3 不同程度 AD 患者及 NC 组血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平的比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

项目	n	H <sub>2</sub> S	Hcy	NO
NC 组	23	44.92±6.53	9.79±2.52	60.17±19.77
轻度 AD 组	7	38.24±5.21*	12.88±1.45*	47.57±20.34
中度 AD 组	12	35.11±6.63*	13.29±2.54*	33.92±11.34*
重度 AD 组	12	30.49±6.35*	15.42±3.53*	31.50±7.89*
F		15.242	12.709	11.261
P		0.000	0.000	0.000

\*:  $P<0.05$ , 与 NC 组比较。

表 4 血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平与 AD 的严重程度之间的 Spearman 相关分析(n=54)

项目	相关系数(r)	P
H <sub>2</sub> S	-0.693*	0.000 1
Hcy	0.683*	0.000 1
NO	-0.669*	0.000 1

**2.3.3 血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平与 AD 患者 MMSE 得分线性相关分析** Spearman 相关分析结果显示, 血浆 H<sub>2</sub>S、NO 水平与 MMSE 评分存在正相关性( $P<0.05$ ), 即随着 MMSE 评分的增加, 血浆 H<sub>2</sub>S、NO 水平呈上升趋势, 而血浆 Hcy 水平与 MMSE 评分没有相关性( $P>0.05$ ), 见表 5。

表 5 AD 组患者血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平与 MMSE 得分之间的 Spearman 相关分析(n=31)

项目	相关系数(r)	P
H <sub>2</sub> S	0.412 56*	0.021 1
Hcy	-0.228 90	0.228 9
NO	0.403 38*	0.024 4

**2.4 AD 组内各指标之间的线性相关分析** Pearson 相关分析显示: AD 组中血浆 Hcy 水平与 H<sub>2</sub>S 水平呈负相关, 即随着血浆 Hcy 水平的增高, 血浆 H<sub>2</sub>S 水平下降, 提示 AD 患者的血浆 H<sub>2</sub>S 水平的下降是其血浆 Hcy 水平增高的影响因素, 而血浆 Hcy、H<sub>2</sub>S 水平分别与血浆 NO 水平之间不存在相关关系, 见表 6。

表 6 AD 组内血浆 H<sub>2</sub>S、Hcy、NO 水平之间的线性相关分析 r 值(Pearson 相关分析)

项目	Hcy	NO
H <sub>2</sub> S	-0.415*	0.324
NO	-0.236	1.000

\*:  $P<0.05$ , 示相关性有统计学意义。

## 3 讨论

NO 是一种具有重要生物活性的气体信号分子, Hcy 是一

种含硫氨基酸,二者作为血管危险因素参与了心脑血管疾病的病理、生理过程。在外周血液中,Selley<sup>[6]</sup>研究发现,Hcy 可以通过提高非 ND 的内源性竞争抑制剂——对称型左旋二甲甲基精氨酸(ADMA)从而参与了 AD 病理生理过程中内皮型 NO 合成的抑制作用,AD 患者血浆 Hcy 升高的同时,血浆 NO 是下降的,而且血浆 Hcy 水平与 NO 呈负相关。Marcella 等<sup>[7]</sup>报道 AD 患者血浆 NO 水平有下降,虽然与正常对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但他们同样发现 AD 患者血浆 Hcy 水平与 NO 呈负相关,这也进一步支持了 Selley<sup>[6]</sup>的研究结论。本实验结果显示 AD 患者血浆 NO 水平较 NC 组明显下降,且与痴呆的严重程度呈负相关;与 Tarkowski 等<sup>[8]</sup>所报道的 AD 患者脑脊液 NO 浓度与疾病的严重程度呈负相关的结论相似,提示 NO 参与了 AD 的病理、生理过程,并与痴呆的严重程度相关。而 AD 患者血浆的 Hcy 水平明显增高,Hcy 水平与 AD 的严重程度呈正相关,与国内外研究结果一致<sup>[9-10]</sup>。但进一步的相关分析显示血浆 Hcy 水平与 NO 水平没有相关性。

NO 和内源性 H<sub>2</sub>S 都属于机体内重要的气体信号分子,共同参与了血管平滑肌的舒张及神经功能调节等生理及病理过程。与 NO 类似,H<sub>2</sub>S 也参与了 AD 的发病<sup>[11-12]</sup>,2002 年 Kimura 等<sup>[13]</sup>首次对 13 例 AD 患者和 6 名年龄匹配的健康人大脑组织 H<sub>2</sub>S 含量进行研究,发现 AD 患者脑中的 H<sub>2</sub>S 含量明显下降。本实验结果与其类似,在 AD 患者中血浆 H<sub>2</sub>S 水平较 NC 组明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步的等级相关分析发现,血浆 H<sub>2</sub>S 水平与 AD 患者病情严重程度呈负相关,即 AD 患者病情越重其血浆 H<sub>2</sub>S 水平越低。同时有研究证实 H<sub>2</sub>S 与 NO 在机体内相互独立又以网络调节的方式共同参与生理及相关疾病的病理、生理的调节,但有关它们之间的关系还存在争议。内源性的 NOS/NO 体系和 CSE/H<sub>2</sub>S 体系在低氧性肺动脉高压形成中存在相互的负性调节作用<sup>[14]</sup>;而 Zhao 等<sup>[15]</sup>通过离体的大鼠胸主动脉与 NO 供体——硝普钠共同孵育 90 min,发现 H<sub>2</sub>S 的生成量呈浓度依赖性地增加。而本实验 H<sub>2</sub>S 与 NO 的相关性分析显示在血浆水平二者是不存在相关性的。

H<sub>2</sub>S 与 Hcy 都是体内蛋氨酸循环代谢的中间产物,在 Hcy 的代谢过程中,当机体蛋氨酸充足时,Hcy 通过转硫化途径合成胱硫醚,后者在 CSE 作用下被代谢为半胱氨酸、 $\alpha$ -酮丁酸及 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>,半胱氨酸可进一步在 CBS 的催化下水解成牛磺酸, $\alpha$ -酮丁酸以及 H<sub>2</sub>S 等<sup>[4]</sup>。不同于大多数的文献报道,Chen 等<sup>[5]</sup>研究发现 CBS 催化生成 H<sub>2</sub>S 的主要机制不是通过半胱氨酸水解产生,而是通过半胱氨酸和同型半胱氨酸的置换反应实现的,这个途径产生 H<sub>2</sub>S 的量至少是通过半胱氨酸水解产生的 H<sub>2</sub>S 的 50 倍。以上观点虽还有待进一步的研究证实,但都提示了 CBS 在 H<sub>2</sub>S 的生成和 Hcy 的代谢中起着重要作用,H<sub>2</sub>S 和 Hcy 可能存在着内源性的相互调节作用。为了解患者血浆 H<sub>2</sub>S 与 Hcy 水平是否有一定相关性,本实验就 AD 组内两个指标的血浆浓度作了线性相关分析,结果显示在 AD 组患者中血浆 Hcy 水平与 H<sub>2</sub>S 水平呈负相关,而 AD 组患者血浆 H<sub>2</sub>S 和 Hcy 之间呈负相关性,即随着 AD 患者血浆 H<sub>2</sub>S 的降低血浆 Hcy 水平升高。由此可见,AD 患者血浆 Hcy 水平升高与血浆 H<sub>2</sub>S 的降低有显著的联系,虽然它们之间的因果关系还有待进一步的研究,但这也为高 Hcy 的 AD 患者的治疗提供了一条新的可能途径。

CRP 是体内重要的炎症标志物之一,大量流行病学研究显示,健康人群 CRP 浓度的升高与其后冠心病、脑血管病、周围动脉疾病等事件的危险性呈正相关<sup>[16]</sup>。本实验中,AD 组血浆 CRP 与对照组比较差异无统计学意义,这与 Dik 等<sup>[17]</sup>和 Oijen 等<sup>[18]</sup>的研究结论一致,认为血浆 CRP 的增高并不是 AD 的危险因素。而 Schmidt 等<sup>[19]</sup>研究发现中年人血浆 CRP 增高会增加老年期患 VD 和 AD 的风险,不支持本实验的结论,其具体原因还有待进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2009, 66(3): 343-348.
- [2] Musicco M, Palmer K, Salamone G, et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors[J]. J Neurol, 2009, 256(8): 1288-1295.
- [3] Zhao WM, Zhang J, Lu YJ, et al. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener[J]. EMBO, 2001, 20(21): 6008-6016.
- [4] 耿彬,常林,杜军保,等.防治高同型半胱氨酸血症的新策略[J].北京大学学报:医学版,2005,37(2):215-219.
- [5] Chen XL, Jhee KH, Kruger WD. Production of the neuro-modulator H<sub>2</sub>S by cystathionine  $\beta$ -synthase via the condensation of cysteine and homocysteine[J]. J Biol Chem, 2004, 279(50): 52082-52086.
- [6] Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(7): 903-905.
- [7] Marcella F, Baiguera S, Gallucci M, et al. A cross-sectional study of homocysteine-, NO-levels, and CT-findings in Alzheimer dementia, vascular dementia and controls[J]. Biogerontology, 2005, 6(4): 255-260.
- [8] Tarkowski E, Ringqvist A, Blennow K, et al. Intrathecal release of nitric oxide in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2000, 11(6): 322-324.
- [9] Siuda J, Gorzkowska A, Patalong-Ogiewa M, et al. From mild cognitive impairment to Alzheimer's disease-influence of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate on cognition over time: results from one-year follow-up[J]. Neurol Neurochir Pol, 2009, 43(4): 321-324.
- [10] Briani C, Cagnin A, Gallo L, et al. Anti-heparan sulphate antibodies and homocysteine in dementia: markers of vascular pathology? [J]. Neurol Sci, 2005, 229-230: 215.
- [11] Pan TT, Zhan NF, Shuia WL, et al. Endogenous hydrogen sulfide contributes to the cardioprotection by metabolic inhibition preconditioning in the rat ventricular myocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 40(11): 119-130.
- [12] Qu K, Chen CP, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage[J]. Stroke, 2006, 37(3): 889-893.

为诊断胃癌的生物标志物。但对比其他同类研究发现结果差异很大<sup>[14-15]</sup>。分析差异原因可能有以下几点:(1)选用的蛋白芯片类型不同,本实验中为弱阴离子芯片(WCX2),对比文献中为强阴离子芯片(SAX2,IMAC3-CU等)由于不同类型的化学表面芯片对蛋白质的选择不同,可能对捕获的蛋白质类型乃至结果产生影响;(2)数据分析软件不同,本研究为 ANN,对比文献中为决策树;(3)病例选择的区域性差异和样本类型差异;(4)方法学的不统一,本文中应用了二维内标法,消除了操作条件波动对结果产生的影响。

**3.4 结论** (1)本文应用二维内标飞行时间质谱及人工神经网络共建立了 3 个胃癌诊断模型(I、II、III),交叉验证结果满意,分别对胃癌具有诊断、筛查、鉴别诊断意义。(2)M/Z 为 2544.9±4.4 的蛋白质在胃癌血清蛋白质谱中波峰强度明显升高并稳定表达,有可能是胃癌的生物标志物,需进一步验证;M/Z 为 8691 的蛋白质波峰强度明显降低且稳定表达,同类文献也见报道,说明该蛋白可能是被肿瘤细胞抑制的正常蛋白,有可能在胃癌的发病机制中起着重要作用<sup>[8]</sup>。(3) SELDI-TOF-MS 技术在胃癌的诊断尤其是早期诊断、候选肿瘤标志物的筛选方面具有一定的价值,值得进一步的研究。(4)二维内标法,可以明显提高 SELDI-TOF-MS 技术检测的准确度,值得推广。

#### 参考文献:

- [1] Ohgaki H, Matsukura N, Stewart BW, et al. Stomach cancer. World cancer report [M]. Lyon: IARC Press, 2003:197-208.
- [2] Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, et al. Independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer[J]. World Surg, 2000, 24(4):459-463.
- [3] Katie PM. Gastric cancer studies focus on prolonging survival and finding molecular markers for targeted therapies [J]. Onco Log, 2004, 49(4):2-3.
- [4] 丁银环, 胡琼英, 姜伟, 等. SELDI-TOF-MS 二维内标法的建立和应用[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(1):17-19.
- [5] Koike H, Ichikawa D, Ikoma H, et al. Comparison of serum aberrant methylation and conventional tumor markers in gastric cancer patients [J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(64):1293-1296.

- [6] Rejane M, Claudio RA, Giovanni MD, et al. Preoperative serum levels of CA72-4, CEA, CA19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer[J]. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo, 2002, 57(2):89-92.
- [7] Weinberger SR, Boschetti E, Santambien P, et al. Surface enhanced laser desorption/ionization retentate chromatography mass spectrometry (SELDI-RC-MS); a new method for rapid development of process chromatography conditions[J]. J Chromatogr B, 2002, 782(1):307-316.
- [8] Bane TK, Leblanc JF, Lee TD, et al. DNA affinity capture and protein profiling by SELDI-TOF mass spectrometry; effect of DNA methylation[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(1):58-69.
- [9] Adam B, Qu Y, Davis JW, et al. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men[J]. Cancer Res, 2002, 62(13):3609-3614.
- [10] Bandera CA, Ye B, Mok SC. New technologies for the identification of markers for early detection of ovarian cancer[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2003, 15(1):51-55.
- [11] Service RF. Genetics and medicine. Recruiting genes, proteins for a revolution in diagnostics[J]. Science, 2003, 30(2):236-239.
- [12] Seibert V, Ebert MP, Buschmann T. Advances in clinical cancer proteomics; SELDI-TOF mass spectrometry and biomarker discovery[J]. Brief Funct Genomic Proteomic, 2005, 4(1):16-26.
- [13] 梁勇, 刘池波. 血清蛋白质谱模型对胃腺癌诊断的应用性研究[J]. 中国肿瘤, 15(2):127-130.
- [14] 潘春琴, 刘池波, 梁勇, 等. SELDI-TOF-MS 技术对胃炎诊断的应用[J]. 浙江医学, 2006, 28(12):970-974.
- [15] 高春芳, 李冬晖, 赵光, 等. 胃癌患者血清比较蛋白质组学研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(4):457-459.

(收稿日期:2011-08-11 修回日期:2011-09-20)

(上接第 21 页)

- [13] Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress [J]. Faseb, 2004, 18(10):1165-1170.
- [14] 王燕飞, 金红芳, 唐朝枢, 等. 气体信号分子在肺动脉高压发病中的作用[J]. 北京大学学报:医学版, 2006, 38(3):326-331.
- [15] Zhao WM, Zhang J, Lu YJ, et al. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener[J]. EMBO, 2001, 20(21):6008-6016.
- [16] Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applica-

tions[J]. Clin Chem, 2001, 47(3):418-425.

- [17] Dik MG, Jonker C, Hack CE, et al. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons[J]. Neurology, 2005, 64(8):1371-1374.
- [18] Oijen M, Witteman JC, Hofman A, et al. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia[J]. Stroke, 2005, 36(12):2637-2641.
- [19] Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia; a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study[J]. Ann Neurol, 2002, 52(2):168-174.

(收稿日期:2011-06-09 修回日期:2011-08-22)