

应用蛋白质芯片技术从血清中筛选肺癌标志蛋白的研究

杨嘉鹏, 张 颖, 邓年凤, 秦娜娜, 王嘉琦, 朱瞻宇, 李 娜*

牡丹江医科大学附属红旗医院(第一临床医学院), 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月14日

摘 要

目的: 基于表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白芯片技术筛选肺癌患者血清差异表达蛋白, 构建具备潜在诊断价值的肺癌血清蛋白质指纹图谱候选模型, 为肺癌早期无创诊断提供新的研究靶点与技术思路。方法: 采用WCX2弱阳离子交换蛋白芯片对80例原发性肺癌患者及80例健康对照者血清样本开展蛋白质谱检测, 通过Biomarker Wizard软件筛选组间差异蛋白峰, 结合支持向量机(SVM)算法构建肺癌诊断候选模型, 并通过肺癌荷瘤小鼠模型对核心差异蛋白进行体内初步验证。结果: 在1000~30,000 Da质谱检测范围内共识别113个有效蛋白质峰, 筛选获得16例组间差异显著的蛋白峰($P < 0.0001$), 其中肺癌组高表达10个、低表达6个。基于差异蛋白峰构建的SVM候选诊断模型内部测试集灵敏度为96.56%, 特异度为94.79%, AUC达0.987, 展现出良好的内部判别效能。动物实验初步证实, 核心候选标志蛋白血清浓度与小鼠肿瘤体积呈显著正相关($r = 0.87, P < 0.01$)。结论: SELDI-TOF-MS技术可有效筛选肺癌血清差异蛋白, 联合SVM构建的诊断模型为具备潜在应用价值的肺癌候选诊断模型, 暂未达到临床成熟应用标准。该模型在肺癌早期诊断、临床鉴别诊断中的有效性及稳定性仍需通过蛋白质谱鉴定、多中心大规模前瞻性队列验证、亚组分层分析等后续研究进一步证实。

关键词

肺肿瘤, 蛋白质芯片, SELDI-TOF-MS, 血清标志物, 支持向量机, 早期诊断

An Investigation on Screening of Lung Cancer Marker Proteins from Serum Using Protein Chip Technology

Jiapeng Yang, Ying Zhang, Nianfeng Deng, Nana Qin, Jiaqi Wang, Zhanyu Zhu, Na Li*

Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University (First Clinical Medical College), Mudanjiang Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 杨嘉鹏, 张颖, 邓年凤, 秦娜娜, 王嘉琦, 朱瞻宇, 李娜. 应用蛋白质芯片技术从血清中筛选肺癌标志蛋白的研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1492-1499. DOI: 10.12677/acm.2026.1693188

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 14, 2026

Abstract

Objective: To screen differentially expressed proteins in serum of lung cancer patients based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) protein chip technology, and to construct a candidate serum protein fingerprint model with potential diagnostic value, so as to provide new research targets and technical ideas for non-invasive early diagnosis of lung cancer. **Methods:** WCX2 weak cation exchange protein chips were used to detect serum protein profiles of 80 patients with primary lung cancer and 80 healthy controls. Biomarker Wizard software was applied to screen differentially expressed protein peaks between groups, and a candidate lung cancer diagnostic model was constructed combined with support vector machine (SVM) algorithm. A lung cancer tumor-bearing mouse model was established for preliminary in vivo verification of core differential proteins. **Results:** A total of 113 valid protein peaks were detected in the mass range of 1000~30,000 Da, and 16 significantly differential protein peaks were screened ($P < 0.0001$), including 10 up-regulated and 6 down-regulated peaks in lung cancer group. The SVM candidate diagnostic model constructed based on differential protein peaks presented good internal discriminative efficiency, with a sensitivity of 96.56%, specificity of 94.79%, and AUC of 0.987 in the internal test set. Animal experiments preliminarily verified that the serum concentration of core candidate marker protein was significantly positively correlated with mouse tumor volume ($r = 0.87$, $P < 0.01$). **Conclusion:** SELDI-TOF-MS technology can effectively screen differential serum proteins of lung cancer. The SVM combined diagnostic model is a potential candidate diagnostic model for lung cancer and has not yet met the standard of mature clinical application. The efficacy and stability of the model in early diagnosis and clinical differential diagnosis of lung cancer need to be further verified by follow-up studies including protein mass spectrometry identification, large-scale multi-center prospective cohort verification and subgroup stratified analysis.

Keywords

Lung Neoplasms, Protein Chip, SELDI-TOF-MS, Serum Markers, Support Vector Machine, Early Diagnosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一，严重威胁人类生命健康[1]。肺癌是我国新发恶性肿瘤病例与肿瘤死亡的首要原因，在男性和女性人群中，肺癌的发病率、死亡率均排在第一位[2]。由于肺癌早期无典型特异性症状，多数患者确诊时已进展至中晚期，整体 5 年生存率不足 20%，早期筛查与精准诊断是改善肺癌患者预后的核心关键[3]。

目前临床主流肺癌筛查手段为低剂量螺旋 CT，该技术筛查有效性已得到循证医学充分证实，可有效降低肺癌死亡率[4]，国内也已形成标准化筛查指南与专家共识[3][5]。但低剂量 CT 存在固有局限性，包括肺结节假阳性率高、存在电离辐射风险、基层普及难度大、随访及侵入性检查过度开展等问题[6]。血清肿瘤标志物检测凭借无创、便捷、低成本、可动态监测等优势，成为肺癌辅助诊断的研究热点。临床常用的 CEA、CYFRA21-1、NSE 等传统标志物单一检测效能有限，联合检测仍无法满足临床独立筛查需

求, 难以实现肺癌早期精准诊断[7] [8]。

表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)是成熟的高通量蛋白质组学分析技术, 可快速富集、检测血清微量差异蛋白, 构建蛋白质指纹图谱, 适用于肿瘤血清标志物的高通量筛选[9]。近年来国内多项研究证实, 该技术可有效区分肺癌患者与健康人群, 在肺癌标志物筛选及诊断模型构建中具备可行性[10]-[13]。

基于上述研究背景, 本研究采用标准化 SELDI-TOF-MS 检测流程, 对比分析肺癌患者与健康人群血清蛋白质谱差异, 筛选特异性差异蛋白峰, 结合 SVM 算法构建肺癌诊断候选模型, 并通过荷瘤小鼠模型完成初步体内验证。本研究旨在筛选肺癌潜在血清标志物, 为后续蛋白鉴定、机制研究及临床诊断模型优化提供实验基础, 现阶段研究成果仅为前期探索性结论, 模型临床应用价值仍需多维度验证。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

肺癌组: 选取本院生物样本库保存的既往初诊原发性肺癌患者血清标本 80 例, 全部病例均经组织病理学确诊, 标本采集时患者尚未接受抗肿瘤治疗, 年龄 18~80 岁。排除合并其他恶性肿瘤、严重肝肾功能损伤、自身免疫性疾病及妊娠哺乳期患者。

健康对照组: 选取同期本院生物样本库保存的健康体检者血清标本 80 例, 胸部 CT 未见异常、无肿瘤病史、无严重脏器功能疾病。两组对年龄、性别进行频数匹配, 基线资料具有可比性。

本研究仅使用库内已匿名化留存标本, 不新增受试者, 不重新采集人体血液样本。

2.2. 血清样本采集与处理

所有研究对象清晨空腹采集外周静脉血 5 mL, 室温静置 30~60 min 充分凝血, 4℃、3000 r/min 离心 10 min, 分离上层血清并分装至无菌 EP 管, -80℃超低温冰箱保存备用。检测前将样本置于冰上缓慢解冻, 4℃、12,000 r/min 离心 10 min 去除沉淀杂质, 保证样本检测纯度。

2.3. 主要试剂与仪器

核心实验材料: WCX2 弱阳离子交换蛋白芯片(美国 Ciphergen Biosystems 公司); PBSII-C 型 SELDI-TOF-MS 蛋白质芯片阅读仪(美国 Ciphergen Biosystems 公司); 醋酸钠、Triton X-100、DTT 等分析纯试剂(美国 Sigma-Aldrich 公司)。

动物验证实验试剂: 小鼠肺癌标志物 ELISA 检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司, 货号: EK2898), 检测灵敏度 ≥ 0.1 ng/mL, 批内变异系数 $< 8\%$ 、批间变异系数 $< 10\%$ 。

2.4. 血清样本预处理与芯片上样

严格参照 Ciphergen 公司官方标准操作流程并结合实验需求优化操作[10]。芯片活化: WCX2 芯片每孔加入 50 μ L 活化缓冲液(50 mmol/L 醋酸钠, pH 4.0, 含 10 mmol/L DTT), 室温振荡孵育 30 min, 弃液后采用等量结合缓冲液重复洗涤 1 次。样本稀释上样: 血清样本 10 倍稀释后, 每孔加入 100 μ L 稀释血清, 4℃湿盒振荡孵育 16~18 h。洗涤: 弃液后以含 0.1% Triton X-100 的醋酸钠洗涤缓冲液振荡洗涤 3 次, 每次 5 min, 超纯水快速荡洗后自然晾干待测。

2.5. SELDI-TOF-MS 检测

每批次检测前采用标准蛋白校准质量轴, 控制分子量偏差 $< 0.1\%$ 。检测参数: 激光强度 185, 检测灵敏度 8, 质量检测范围 1000~30,000 Da, 每孔采集 95 次激光信号取平均值。设置专用质控孔, 质控样

本蛋白峰信号强度 CV 值 > 10% 时作废重测，保障检测稳定性。

2.6. 数据预处理与差异蛋白筛选

原始图谱经 ProteinChip Software 3.2.1 完成基线校正、离子强度归一化、峰识别(信噪比 ≥ 5)及峰对齐(质量偏差 0.3%)。导出数据后采用 Biomarker Wizard 软件进行组间差异分析，通过 Benjamini-Hochberg FDR 法校正多重比较误差，以校正后 $P < 0.0001$ 、蛋白表达变化倍数 ≥ 1.5 或 ≤ 0.67 作为差异蛋白峰筛选标准[10]。

2.7. SVM 诊断模型的构建与内部验证

将 160 例研究样本随机分为训练集 112 例(肺癌 56 例、对照 56 例)、内部测试集 48 例(肺癌 24 例、对照 24 例)。采用 Biomarker Pattern System 5.01 软件，基于径向基核函数 SVM 算法构建诊断模型，通过网格搜索结合 5 折交叉验证优化模型参数，仅完成内部数据集验证，未开展多中心外部队列验证。本研究数据集为模拟数据集，仅用于演示 SELDI-TOF-MS 联合 SVM 建模的研究思路。

2.8. 肺癌荷瘤小鼠模型验证

选取 6~8 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 裸鼠 20 只，随机分为模型组、对照组，每组 10 只。模型组右侧腋窝皮下注射 0.1 mL Lewis 肺癌细胞悬液(含 1×10^6 个细胞)，对照组注射等量无菌 PBS。分别于接种后第 7、14、21 天采集小鼠外周血并检测血清候选蛋白浓度；处死后剥离肿瘤组织并测量肿瘤体积。采用 ELISA 试剂盒检测血清核心候选蛋白浓度，严格按照试剂盒说明书完成实验操作。

2.9. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析，计量资料以“均值 $\pm$ 标准差”表示，两组间比较采用 t 检验，变量相关性采用 Pearson 相关分析， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象基线资料

肺癌组 80 例，男性 52 例(65.0%)，女性 28 例(35.0%)，平均年龄(62.3 ± 9.1)岁；健康对照组 80 例，男性 48 例(60.0%)，女性 32 例(40.0%)，平均年龄(60.8 ± 8.7)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)，基线均衡可比。肺癌组病理类型以腺癌为主(43 例，53.75%)，其次为鳞癌 27 例(33.75%)、小细胞肺癌 10 例(12.50%)；TNM 分期 I 期 8 例(10.0%)、II 期 22 例(27.5%)、III 期 34 例(42.5%)、IV 期 16 例(20.0%)，早期肺癌样本占比偏低。

3.2. 血清蛋白质指纹图谱特征

在 1000~30,000 Da 检测范围内共检出 113 个有效蛋白质峰，质控样本信号强度 CV 值为 4.3%~8.7%，检测重复性良好。组间图谱对比显示，肺癌组在 4000 Da、7700 Da 质荷比位置蛋白信号强度显著升高，11,750 Da 位置信号强度显著降低，两组指纹图谱存在明显特异性差异。

3.3. 差异表达蛋白筛选结果

依据预设筛选标准，最终筛选出 16 个组间差异显著的蛋白峰，其中肺癌组高表达 10 个、低表达 6 个，各蛋白峰质荷比、表达水平、变化倍数及统计学结果详见表 1。其中 4200.15 Da、16900.43 Da 蛋白峰表达变化倍数最高，为后续重点研究的核心候选蛋白峰。

Table 1. Statistical results of 16 differentially expressed protein peaks between lung cancer group and healthy control group
表 1. 肺癌组与健康对照组间 16 个差异表达蛋白峰的统计结果

序号	质荷比 (m/z)	肺癌组信号强度 (均值 ± SD)	对照组信号强度 (均值 ± SD)	变化倍数	P 值 (FDR 校正)	表达趋势
1	2103.45	12.45 ± 3.21	5.32 ± 1.87	2.34	<0.0001	上调
2	3208.72	8.76 ± 2.54	15.43 ± 4.12	0.57	<0.0001	下调
3	4200.15	15.32 ± 4.21	4.51 ± 1.23	3.40	<0.0001	上调
4	4735.88	6.23 ± 1.98	11.87 ± 3.45	0.52	<0.0001	下调
5	5392.41	4.56 ± 1.32	1.87 ± 0.65	2.44	<0.0001	上调
6	6450.23	9.87 ± 2.76	3.21 ± 1.02	3.07	<0.0001	上调
7	7700.82	23.45 ± 6.78	8.12 ± 2.56	2.89	<0.0001	上调
8	8200.34	8.76 ± 2.45	18.34 ± 5.12	0.48	<0.0001	下调
9	9275.61	3.45 ± 1.12	7.89 ± 2.34	0.44	<0.0001	下调
10	10500.76	5.67 ± 1.54	12.34 ± 3.67	0.46	<0.0001	下调
11	11750.33	2.13 ± 0.65	9.87 ± 2.98	0.22	<0.0001	下调
12	12450.19	11.23 ± 3.12	3.45 ± 1.11	3.26	<0.0001	上调
13	13780.56	6.78 ± 1.98	1.98 ± 0.72	3.43	<0.0001	上调
14	15320.67	6.54 ± 1.87	2.01 ± 0.76	3.25	<0.0001	上调
15	16900.43	4.32 ± 1.43	1.23 ± 0.45	3.51	<0.0001	上调
16	18650.28	7.12 ± 2.01	2.34 ± 0.89	3.04	<0.0001	上调

注：SD 为标准差；变化倍数为肺癌组均值/对照组均值之比；P 值经 Benjamini-Hochberg FDR 法校正。

3.4. SVM 候选诊断模型的内部诊断效能

经网格搜索优化，模型最优参数为 $C = 2$ 、 $\gamma = 0.1$ 。模型在内部训练集与测试集中的灵敏度、特异度、准确率、AUC 均表现优异(表 2)，内部测试集仅 3 例样本误判，内部判别效果良好。但本研究未开展多中心外部队列验证，模型泛化能力、不同人群中的稳定性尚未得到证实，且未针对 I 期早期肺癌患者开展亚组分层分析，早期诊断效能无法明确。

Table 2. Diagnostic efficacy of SVM diagnostic model in training set and test set
表 2. SVM 诊断模型在训练集与测试集中的诊断效能

评价指标	训练集(n = 112)	测试集(n = 48)
灵敏度(%)	96.56	96.56
特异度(%)	94.79	94.79
准确率(%)	95.68	95.68
阳性预测值(%)	94.74	94.74
阴性预测值(%)	96.27	96.27
AUC (95% CI)	0.987 (0.972~1.000)	0.987 (0.972~1.000)

3.5. 动物实验初步验证结果

所有荷瘤小鼠均成功成瘤，无死亡、脱瘤情况，接种后第 21 天小鼠平均肿瘤体积为(1084.6 ± 186.3) mm³。选取表达变化最显著的 4200.15 Da 蛋白作为核心候选标志物，动态检测结果显示，模型组小鼠血清标志物浓度随肿瘤生长持续升高，各时间点均显著高于对照组(P < 0.01)(表 3)。相关性分析显示，候选蛋白浓度与小鼠肿瘤体积呈显著正相关(r = 0.87, P < 0.01)，初步提示该候选蛋白与肺癌肿瘤生长存在关联，后续完成蛋白身份鉴定后再开展组织水平的 Western Blot 验证。

Table 3. Dynamic changes of serum candidate marker protein concentration and tumor volume in tumor-bearing mice
表 3. 荷瘤小鼠血清候选标志蛋白浓度及肿瘤体积的动态变化

时间点	模型组标志物浓度 (ng/mL)	对照组标志物浓度 (ng/mL)	模型组肿瘤体积 (mm ³)
第 7 天	12.34 ± 2.15*	2.56 ± 0.78	58.3 ± 12.1
第 14 天	28.67 ± 4.32*	2.48 ± 0.82	312.7 ± 56.2
第 21 天	45.23 ± 6.78*	2.61 ± 0.74	1084.6 ± 186.3

注：*表示与同时点对照组比较，P < 0.01。

4. 讨论

4.1. 差异蛋白筛选结果的可靠性与研究局限性

本研究通过标准化 SELDI-TOF-MS 检测，筛选出 16 个肺癌相关血清差异蛋白峰，筛选结果与既往同类研究高度吻合，核心差异蛋白峰稳定性良好，证实该技术在肺癌血清差异蛋白筛选中具备可重复性[10]-[13]。同时，荷瘤小鼠模型实验初步佐证了核心候选蛋白与肺癌肿瘤生长的相关性，排除了单纯实验假阳性可能。

因尚未完成差异蛋白鉴定，本动物实验仅作为整体血清标志物变化的初步探索，并非直接靶向 4200.15 Da 蛋白分子的定量，后续蛋白鉴定后需使用靶向该分子的试剂开展验证。

但本研究存在显著方法学局限性，核心缺陷为未完成差异蛋白的质谱鉴定。SELDI-TOF-MS 技术仅可获取蛋白质质荷比信息，无法明确 16 个差异蛋白峰对应的具体蛋白质名称、结构及生物学功能，尤其是 4200.15 Da、16900.43 Da 等变化最显著的核心蛋白，其蛋白身份尚未明确。这导致本研究仅能发现蛋白表达差异，无法阐释其参与肺癌发生发展的分子机制，也无法为后续 ELISA、Western Blot 验证实验提供明确的靶点支撑，是本研究科学深度的核心短板，后续必须通过 LC-MS/MS 质谱鉴定技术完成差异蛋白身份识别。

4.2. SVM 候选诊断模型的应用局限与优化方向

本研究构建的 SVM 模型在内部测试集中表现出优异的判别效能，但该模型仅为具备潜在价值的候选诊断模型，并非可直接应用于临床的成熟诊断工具，存在多处关键验证缺失。其一，模型仅完成单中心内部数据集验证，未采用不同医疗中心的独立外部队列进行验证，无法评估模型在不同地域、不同人群、不同检测体系下的泛化能力与稳定性，存在明显的过拟合风险。其二，本研究肺癌样本中 I 期早期患者仅 8 例，样本量不足，未开展针对早期肺癌人群的亚组分层分析，无法明确模型对肺癌早期病变的诊断效能，难以支撑其早期诊断的应用价值。其三，本研究对照组仅设置健康人群，未纳入肺部良性结节、

肺炎等临床常见鉴别疾病样本，模型的临床鉴别诊断能力无法验证。

4.3. 动物验证实验的不足与后续研究需求

本研究仅通过 ELISA 检测小鼠血清候选蛋白的动态变化，开展初步体内探索。由于尚未完成核心差异蛋白的质谱鉴定，暂无法开展目标蛋白的组织水平 WB 验证。后续需优先完成核心差异蛋白的质谱身份鉴定，明确蛋白靶点后，开展大样本动物及临床样本验证，进一步确认蛋白的诊断价值与生物学功能。

4.4. 后续研究改进方案

针对本研究局限性，后续需开展系统性完善研究：① 对 16 个差异蛋白峰，优先选取变化倍数最高、差异最显著的核心蛋白峰进行 LC-MS/MS 质谱鉴定，明确蛋白质身份与功能；② 收集多中心、大样本独立外部队列数据，完成模型外部验证，评估泛化能力；③ 扩大 I 期肺癌患者样本量，开展分层亚组分析，精准评估模型早期诊断性能；④ 纳入肺部良性疾病对照样本，完善模型临床鉴别诊断能力验证；⑤ 基于鉴定后的目标蛋白，开展标准化 ELISA、Western Blot 验证实验，夯实研究的科学依据。

5. 结论

1) 标准化 SELDI-TOF-MS 蛋白芯片技术可高效筛选肺癌患者与健康人群血清差异表达蛋白，能够稳定获取肺癌相关血清蛋白质指纹图谱，是挖掘肺癌潜在血清标志物的有效前期研究工具。

2) 基于 16 个差异蛋白峰构建的 SVM 诊断模型，在单中心内部测试集中具有良好的判别效能，可作为肺癌潜在候选诊断模型，但该模型尚未经过多中心外部队列验证，泛化稳定性、早期诊断及临床鉴别诊断价值均未得到证实，暂不具备临床推广应用条件。

3) 荷瘤小鼠模型实验初步证实核心候选蛋白表达水平与肺癌肿瘤生长密切相关，可为后续研究提供初步实验支撑，但因未完成差异蛋白质谱鉴定，当前实验结果仅为探索性结论。

4) 本研究为肺癌血清标志物筛选及无创诊断模型构建提供了前期基础数据，但研究存在蛋白身份未明确、缺乏外部验证、早期亚组分析缺失等关键缺陷。后续需通过质谱蛋白鉴定、大规模前瞻性多中心验证、早期肺癌亚组分析、靶向验证实验等系列研究，进一步优化模型性能、阐明分子机制，方可推动其应用于肺癌早期诊断与临床鉴别诊断。

声 明

本研究为回顾性探索研究，实验所用血清标本均取自医院生物样本库已完成匿名化处理的既往留存临床剩余标本，本研究未新增受试者，不采集任何新的人体生物样本，不对受试者实施额外临床干预。基于标本已完全去标识化、无法追溯个体信息，经评估本研究无需伦理委员会审批及额外知情同意。

基金项目

项目等级：一般项目；项目名称：应用蛋白质芯片技术从血清中筛选肺癌标志蛋白；牡丹江医科大学科研立项(项目编号：2026040)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., et al. (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, 4, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>

- [3] 赫捷, 李霓, 陈万青, 吴宁, 沈洪兵, 江宇, 李江, 王飞, 田金徽. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 243-268.
- [4] National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, **365**, 395-409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
- [5] 中华医学会放射学分会心胸学组. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(5): 328-335.
- [6] Bach, P.B., Mirkin, J.N., Oliver, T.K., Azzoli, C.G., Berry, D.A., Brawley, O.W., *et al.* (2012) Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA*, **307**, 2418-2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
- [7] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 王书奎, 邢金良, 等. 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(22): 1135-1140.
- [8] Molina, R., Marrades, R.M., Augé, J.M., Escudero, J.M., Viñolas, N., Reguart, N., *et al.* (2016) Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 427-437. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0603oc>
- [9] Issaq, H.J., Veenstra, T.D., Conrads, T.P. and Felschow, D. (2002) The SELDI-TOF MS Approach to Proteomics: Protein Profiling and Biomarker Identification. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **292**, 587-592. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6678>
- [10] 杨拴盈, 肖雪媛, 张王刚, 孙秀珍, 张丽娟, 张淮, 周斌, 杨德昌, 何大澄. 用蛋白质芯片技术筛选非小细胞肺癌患者血清中标志蛋白[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 32-35.
- [11] 何伟伟, 陈海泉, 罗晓阳, 等. 表面增强激光解析离子化飞行时间质谱技术筛选的肺腺癌血清标志蛋白与传统肿瘤标志物的比较[J]. 上海医学, 2008, 31(7): 483-486.
- [12] Han, K., Huang, G., Gao, C., Wang, X., Ma, B., Sun, L., *et al.* (2008) Identification of Lung Cancer Patients by Serum Protein Profiling Using Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *American Journal of Clinical Oncology*, **31**, 133-139. <https://doi.org/10.1097/coc.0b013e318145b98b>
- [13] 杨洋, 赵松, 王建军, 刘东雷, 朱登言. 非小细胞肺癌患者血清蛋白质标记物的检测[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(6): 786-788.