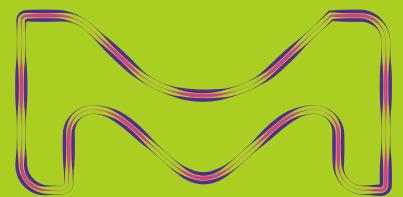


MERCK

Milliplex

高通量多重因子檢測平台

轉譯醫學及精準醫學研究的系統化平台



content

目錄

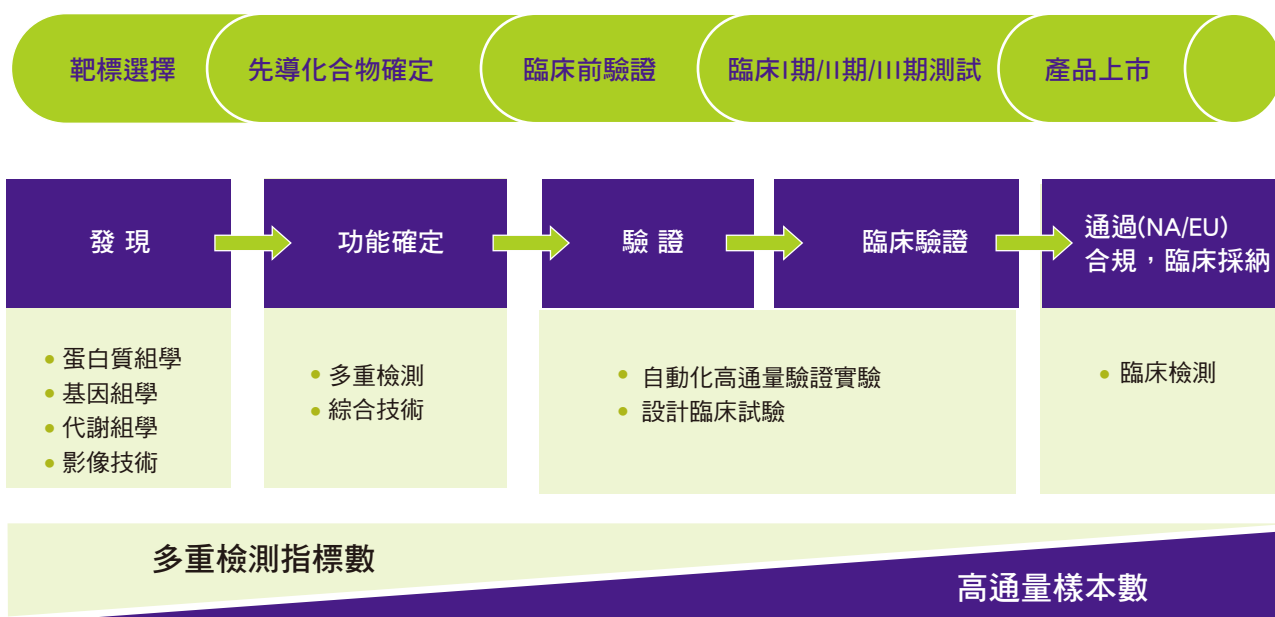
Milliplex高通量多重因子檢測平台簡介	2
檢測平台	5
軟體平台	6
Milliplex高通量多重因子檢測平台 在不同研究領域中的應用	8
腫瘤研究	8
代謝研究	14
免疫研究	18
神經性疾病研究	24
信號通路研究	28
細胞治療	29
疫苗研究	31
藥物研發	32
婦產科研究	34
五官科和皮膚科	35
系統醫學	37
Milliplex高通量多重因子檢測平台 高分引用文獻	40
其他蛋白質檢測平台	42



多樣標的物懸浮免疫偵測暨分析系統

快速懸浮式多樣免疫偵測及分析，轉譯醫學全進程研究的系統化平台！

新的生物標誌物研發都需要經歷生物標誌物的發現、功能確定、標誌物在疾病中驗證、到臨床檢測的過程。在研發前期主要通過蛋白組學/基因組學等技術進行高通量指標數的篩選。在Biomarker功能確定、驗證、臨床驗證的轉化過程中，需要多重指標和中高通量樣本篩選，這就需要多重指標的高通量樣本篩選平台。新藥發現與生物標誌物相同，對先導化合物藥效確定到臨床測試都需要多重檢測的中高通量樣本檢測平台。Luminex®多樣標的物懸浮免疫偵測暨分析系統可以提供1-500種指標的96/384盤孔檢測，是新Biomarker發現之後的最佳篩選平台。可以為新的治療方法的轉譯醫學研究提供強而有力的技術保障。



Luminex®多重檢測技術的核心：具專利的xMAP編碼微球系統

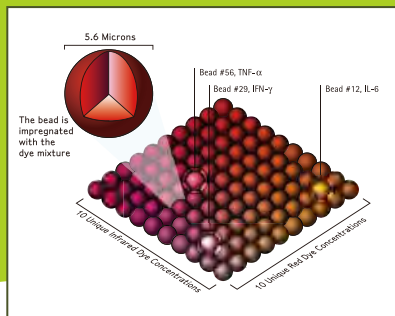
xMAP創新技術真正實現了：

- **多重檢測**：實現同時測定1-500種因子，為微量樣本的精確檢測提供技術保障。
- **高靈敏度**：精密的光學設計提升檢測靈敏度，可達pg/ml的靈敏度。
- **快速/高通量**：96/384盤孔自動化高通量檢測，每小時數據量可達9,600個結果。
- **微量樣本**：僅需10-50ul的樣本量使得追蹤動物模型的階段性變化成為可能，避免個體化差異帶來的實驗誤差。

專利的xMAP微球編碼技術， 創新實現多重精確檢測

xMAP技術原理：

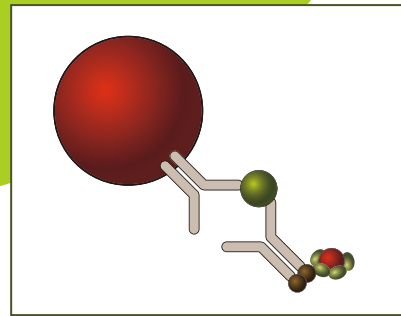
xMAP技術是懸浮式偵測分析實現多重檢測的基礎。通過獨有的微球表面化學技術，實現了在96/384盤孔的每一個單孔中同時檢測多個指標的研究。並通過精密的儀器和精確的分析軟體獲得值得信賴的數據。該平台已被廣泛地用於抗原-抗體(蛋白生物標誌物)免疫分析、核酸研究、酵素-基質的酵素學研究以及受體-配體識別分析等研究領域。



Luminex®應用其專利技術對每一個微球進行2-3種螢光染料的著色，通過精確的染料比例產生100-500種不同顏色的微珠，每一種顏色的微珠上偶聯一種特異性的蛋白抗體。



儀器在檢測時，在液流系統中，微珠快速通過第一束紅色激光，對微珠進行ID識別。第二束激光是綠色激光，對螢光信號的強弱進行檢測。



當偶聯了特異性抗體的微珠與樣本中的蛋白分析物 (Analyte)產生反應後，再加入經生物素標記的檢測抗體。通過PE標記的Streptavidin與生物素的連接即可放大信號。整個反應結束後形成的複合物將產生二種螢光信號：微珠的螢光及PE的螢光信號。



最後，將獲取到的綠色激光信號將被快速處理成數字信號，經軟體分析後即可計算得到每一種蛋白分析物的含量。

Merck Millipore 聯合 Luminex®

共同建立多重生物標誌物檢測黃金標準

作為Luminex®最早全球的合作夥伴，Merck Millipore始終致力於生物標誌物多重檢測技術與研發。擁有三十多年深厚的研發經驗，Merck Millipore秉持著嚴謹、專業的態度在Luminex®多樣標的物懸浮免疫偵測暨分析系統上創建了生物標誌物快速檢測的黃金標準 — Merck Millipore與Luminex®多樣標的物懸浮免疫偵測暨分析系統相結合的多重檢測平台。擁有這樣專業的全面性平台，您將更快速的掌握最新的技術、獲取更多經驗、實現更高效的科學研究。

Merck Millipore 是最早提供 FLEXMAP 3D®, Luminex 200TM, MAGPIX® 以及Milliplex MAP檢測的完整平台，滿足從實驗室到臨床全進程轉譯醫學的需要。自2003年，美國國立衛生研究院(NIH)正式提出轉譯醫學研究以提高全民健康狀況，轉譯醫學研究就為彌補基礎實驗研發與臨床之間的鴻溝，為新藥開發、研究新的治療方法開闢了一條新途徑，是從實驗台到臨床的雙向開發研究過程。Merck Millipore與Luminex®, 為基礎研究 — 新藥研發 — 新治療探索的轉譯醫學研究提供了統一的研究平台。

Merck Millipore多樣標的物懸浮免疫偵測暨分析系統，開創生物標誌物檢測完整平台及一站式服務



FLEXMAP 3D
多樣標的物懸浮免疫
偵測暨分析系統

Milliplex
平台軟體

平台整體服務

檢測平台：

Merck-Millipore提供所有基於xMAP技術的檢測儀器，FLEXMAP 3D®, Luminex200™, MAGPIX®。獨特的儀器維護校驗、校正系統為客戶得到多重精確的數據檢測提供了堅實的保障。

應用平台：

Merck-Millipore是蛋白生物標誌物檢測的領導者，為多種疾病檢測提供廣泛的試劑應用方案:包括癌症、免疫疾病、心血管疾病、代謝疾病、神經退化性疾病等，以及腎毒性、信號轉導研究等。Merck Millipore提供超過8個種屬及1200種以上生物標誌物的選擇。

軟體平台：

Merck Millipore為更準確的數據對比和分析提供Luminex®原廠軟體xPONENT®、專業定量分析軟體Milliplex-Analyst，為您獲取更高效的數據分析提供強而有力的保證。為更高效的數據分析及結果對比提供最佳的工具。

檢測平台 —

Luminex® 多樣標的物懸浮免疫偵側暨分析系統



1. 靈活的高通量快速檢測，藥物篩選和驗證的高效平台

FLEXMAP-3D®超群的識別分析能力，提供500種檢測的靈活搭配，配合高速的96/384盤孔的自動化進樣系統，實現了每小時85,000個數據點檢測。為新藥的篩選、藥效驗證及藥物毒性的測試提供快速、高效的檢測平台。

2. 符合FDA510(K)標準的疾病檢測平台

Luminex 200™被譽為真正的臨床型多樣免疫偵測分析平台。Luminex200™的操作平台支持100種反應；96盤孔自動化檢測可進行大量樣本的檢測，達到每小時9,600個結果檢測。獨有的xPONENT操作軟體系統通過FDA 21CFR認證，提供真實，具有可靠性的數據。



3. 生物標誌物驗證平台，終結ELISA技術時代

MAGPIX®以最先進的光學激光技術作為儀器檢測的光源，除了確保儀器檢測能力之外，更可延長光學系統使用壽命。簡潔的設計和更友好的操作模式使得MAGPIX®成為個人型的偵測暨分析系統，被廣泛用於基礎科學研究中。

選擇最適合你的 一款Luminex多樣標的物懸浮免疫偵側暨分析系統

Instrument	FLEXMAP 3D® System	Luminex 100/200™ System	MAGPIX® System
Software	xPONENT® 4.2	xPONENT® 3.1	xPONENT® 4.2
Optic	Lasers/ APDs/ PMTs	Lasers/ APDs/ PMTs	LED/ CCD Camera
Hardware	Flow Cytometry-based	Flow Cytometry-based	Fluorescent Imager
Bead Compatibility	Magnetic and nonmagnetic	Magnetic and nonmagnetic	Magnetic
Multiplex Capacity	500 (80 for MagPlex®)	100 (80 for MagPlex®)	50
Read Time	~20 min/96-well plate	~40 min/96-well plate	~60 min/96-well plate
Applications	Protein/ Nucleic Acid	Protein/ Nucleic Acid	Protein/ Nucleic Acid
Dynamic Range	4.5 logs	3.5 logs	3.5 logs
Microtiter Plate	96-well & 384-well	96-well	96-well
Footprint including PC (linear bench space)	64.8 cm (24")	80.0 cm (32")	64.8 cm (24")
Weight (Analyzer)	77.1 kg (170 lbs)	49 kg (113 lbs)	17.5 kg (38.5 lbs)

軟體平台— Luminex® xPONENT®操作軟體 及Milliplex™ Analyst數據分析軟體

Luminex® xPONENT® 操作軟體

xPONENT®採用模組化及可視化圖形設計，除了可以控制Luminex 200™/FLEXMAP 3D®/ MAGPIX®儀器運行外，同時還可兼容實驗室數據管理系統，符合21CFR Part 11 電子簽證系統以及自動化操作系統；為您帶來更容易使用的儀器操控體驗。配合Merck Millipore強大的數據處理專業軟體Milliplex™Analyst，讓您獲得的大量數據實現快速分析，並生成多種格式的報告。

◦ xPONENT®和Milliplex™ Analyst的完美結合為您的科學研究成果在品質及數量上都有。

xPONENT® 3.1 / xPONENT® 4.0 / xPONENT® 4.2軟體，充分發揮Luminex® 儀器平台的高通量檢測功能

- 模組化設置，一鍵化完成開機 / 校準 / 校驗 / 關機
- 一鍵導入檢測模板，操作簡便
- 預設磁珠校準 / 校驗程序，與磁珠應用兼容
- 即時在線分析
- 友好直觀的操作界面，易於學習和掌握

xPONENT® 軟體的功能拓展

- 21 CFR Part 11 認證提供電子簽證選擇
- 兼容自動化工作站，進一步提升效率
- 兼容LIS/LIMS
- 安全模組升級，提供用戶信息安全管理功能

1. 儀器操作與維護：



進入程序主界面後，可直接對儀器進行開、關機維護；調節探針高度、建力檢測 Protocol以即數據獲取。界面友好，操作界面直觀。

儀器維護

- CAL試劑盒：
校正儀器的光學系統包括：微珠分類檢測通路，螢光信號檢測通路、High PMT/Low PMT等。
- VER 試劑盒：驗證校正結果
包括：光學系統和液流系統。
- 試劑盒信息CD：一鍵輸入試劑盒驗證信息。
- 自動維護板(Automated maintenance plate, AMP)



2. xPONENT®數據獲取：

即時監控數據獲取情況，顯示微珠圖譜，並同時顯示標準曲線、Median值、CV%和深度值等。

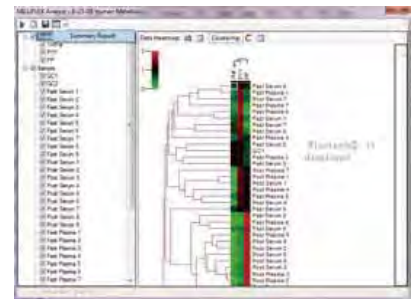
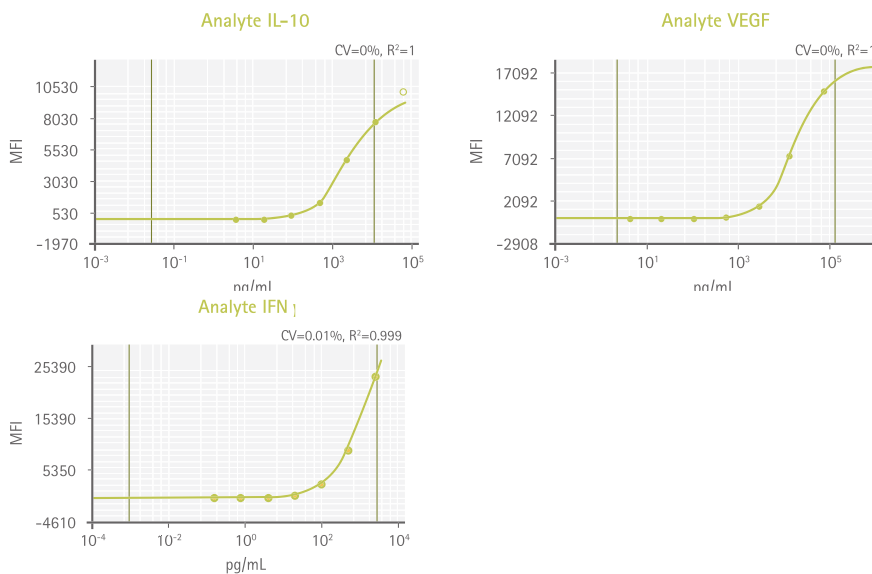


- 兼容聚苯乙烯微珠和磁珠系統
- 分析類型包括：定性、定量和等位基因分析
- 與第三方分析軟體兼容
- 在線時間分析
- 靈活的讀板設置方式
- 一鍵輸入模板（已設定條件），避免誤差。

Milliplex™ Analyst數據分析軟體 與xPONENT軟體組成完美的多重檢測分析方案

我們提供最優的軟體組合：最強的MULTIPLEX數據分析軟體——MILLIPLEX™ Analyst 5.1搭配Luminex® xPONENT®數據採集軟體。MILLIPLEX® Analyst 5.1軟體能夠更快速高效地管理、追蹤和分析多重檢測的大量數據，使您的研究工作事半功倍。

Luminex®所有的硬體系統，包括MAGPIX®, Luminex 200™和FLEXMAP 3D®, 在數據採集和分析過程中能夠做到無縫銜接。MILLIPLEX™ Analyst 5.1提供多種License選擇方案，方便大中小型實驗室的使用。利用該軟體你能夠輕鬆的獲得滿足多種格式要求的數據報表。



標準品

Location	Expected pg/mL(i)	MFI(i)	pg/mL(i)	MFI	pg/mL	CV	Recovery
1C1	0.13	45	0.09	46.5	0.13	4.56%	100.37%
1D1		48	0.17				
1E1	0.64	66	0.68	64.5	0.63	3.29%	99.08%
1F1		63	0.59				
1G1	3.2	164	3.48	153.25	3.17	9.92%	99.12%
1H1		142.5	2.86				
1A2	16	592	16.17	610.75	16.74	4.34%	104.6%
1B2		629.5	17.3				
1C2	80	2456	76.33	2578	80.51	6.67%	100.64%
1D2		2699	84.73				
1E2	400	9938	411.35	9154	367.15	12.11%	91.79%
1F2		8370	325.53				
1G2	2000	23685	2131	23298	2031	2.35%	101.53%
1H2		22912	1936				

樣品

Location	Sample	MFI(i)	pg/mL(i)	MFI	pg/mL	CV
1A3	QC1	1630	48.75	1599	47.72	2.81%
1B3		1567	46.69			
1C3	QC2	8054	309.44	8581	336.49	8.69%
1D3		9108	364.64			

Milliplex™ 高通量多重因子檢測平台 在不同研究領域中的應用

● 腫瘤研究

腫瘤早期診斷

Milliplex 多重因子檢測平台在卵巢癌早期診斷中應用

Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer

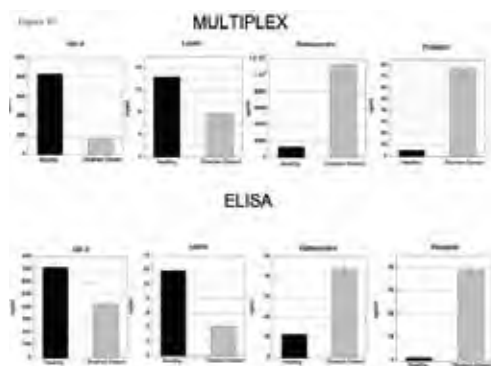
Irene V, Ziding F, Gary L, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer.[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2008, 14(4):1065-1072. IF:8.19

研究背景：

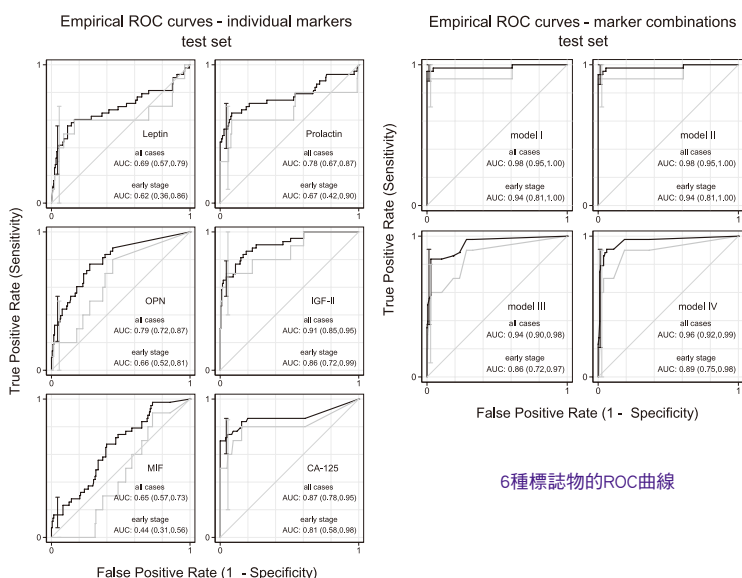
卵巢癌(ovarian cancer)的早期檢測能夠顯著地降低疾病的致死率。

實驗設計：

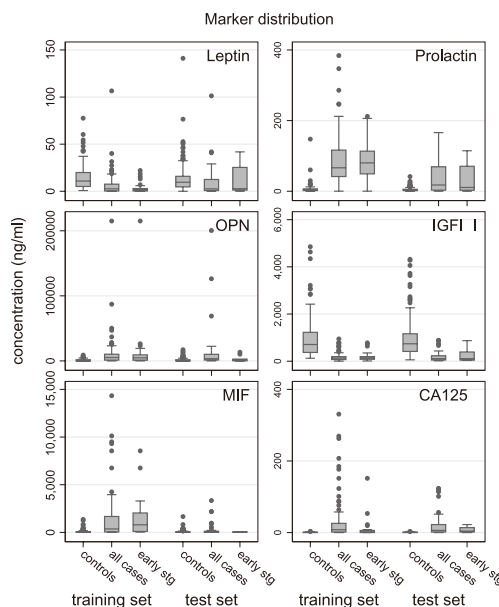
將362例健康的對照組和156例確診卵巢癌樣本分為兩組(檢測組和驗證組)，使用Milliplex技術檢測血清樣本中6種蛋白因子leptin，prolactin，MIF，osteopontin，IGF-II和CA-125的表現量。



Milliplex 與 ELISA 比較，
對於所有標誌物的檢測呈現很好一致性



6種標誌物的ROC曲線



6種血清標誌物的表現量

結果和意義：

1. 非侵入性方法(血清)對腫瘤進行早期診斷。
2. 多重因子聯合檢測提高了檢測的特異性。
3. Milliplex和ELISA 在不同因子的檢測數據上具有很高的一致性，可得出相同的趨勢。
4. 6種標誌物聯合檢測的診斷價值 (靈敏度95.3%，特異性99.4%)顯著高於CA-125 (靈敏度72%,特異性95%)檢測效果。

小M有話說

Milliplex高通量蛋白因子檢測平台具有高效篩選卵巢癌高危險(high risk)群體的潛力，能夠有效地用於疾病診斷標誌物的篩選，符合當前轉譯醫學的需求。Milliplex技術在轉譯醫學研究中具有如下3種獨特優勢和價值：

1. 在一次操作中可以檢測80例樣本，每例樣本僅需25-50ul便可同時進行超過40種標誌物的篩選，有效的節約樣本(尤其對神經科學中腦脊液樣本，或眼科學中的淚液樣本等)，同時也能夠顯著提高篩選效率。
2. 使用血清樣本而非獲取病人病理性的活檢組織相對來說對病人是無創傷的方法，能夠顯著降低病人在檢測中的痛苦。
3. 腫瘤高危險病人的早期診斷能夠顯著降低腫瘤帶來的致死率，實現對疾病的極早治療，有效提高病人的生活品質，延長病人的生命。因此，Milliplex技術具有很高的臨床應用價值，能夠將基礎研究獲得的生物標誌物快速實現向臨床醫學的轉化，是當前轉譯醫學重要的研究方向之一。研究也顯示，Milliplex高通量蛋白檢測技術和傳統ELISA方法在檢測結果中具有高度一致性，也保證了該技術在臨床檢測中的準確性和可靠性。

腫瘤風險評估

肺癌炎症標誌物和預後風險評估以及與吸煙的相關性 Circulating inflammation Markers and Prospective risk for lung cancer

Shiels, M. S., et al. (2013). "Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer." J Natl Cancer Inst 105(24) : 1871-1880.

研究背景：

雖然有大量關於肺癌炎症因子病原學的報導，但是卻少有以結合流行病學的方式研究肺癌病人血清中的炎症因子。

實驗設計：

Milliplex多重因子分析平台檢測526例肺癌樣本和592例對照樣本血清中77種炎症標誌物的表現量：使用條件式邏輯迴歸模式(Conditional logistic regression)及加權Cox模型(weighted Cox)評估優勢比(odds ratios,ORs)和累積風險分析。

Table1. Characteristics of lung cancer case patients and control subjects

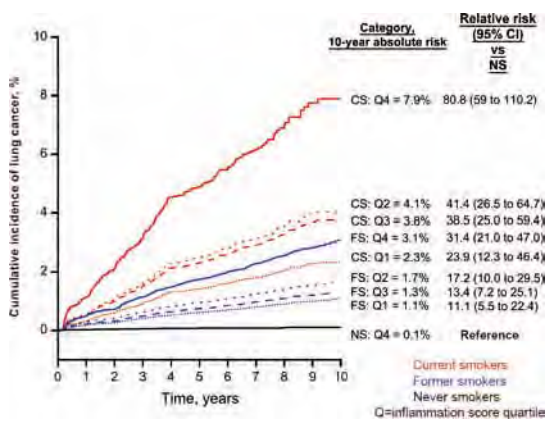
Characteristic	Control subjects (n=592)	Lung cancer case patients (n=526)	P*
Age at randomization, years			—†
<59	104 (17.6)	96 (18.3)	
60–64	167 (28.2)	146 (27.8)	
65–69	192 (32.4)	177 (33.7)	
≥70	129 (21.8)	107 (20.3)	
Sex			—†
Female	212 (35.8)	168 (31.9)	
Male	380 (64.2)	358 (68.1)	
Smoking status			—†
Never	99 (16.7)	33 (6.3)	
Former	294 (49.7)	294 (55.9)	
Current	199 (33.6)	199 (37.8)	
Pack-years smoked			—†
Never smokers	99 (16.7)	33 (6.3)	
<30	124 (21.0)	125 (23.8)	
30–40	128 (21.6)	128 (24.3)	
40–50	42 (7.1)	41 (7.8)	
≥50	199 (33.6)	199 (37.8)	
Years since quitting smoking			—†
Not applicable	298 (50.3)	232 (44.1)	
<15	187 (31.6)	187 (35.6)	
≥15	107 (18.1)	107 (20.3)	
Race			.11
White	538 (90.9)	467 (88.8)	
Black	28 (4.7)	40 (7.6)	
Other	26 (4.4)	19 (3.6)	
Education			.02
≤12 years/completed high school	199 (33.6)	211 (40.1)	
>12 years	393 (66.4)	315 (59.9)	
Body mass index, kg/m²			.53
<25	198 (33.5)	195 (37.1)	
25–29.9	270 (45.6)	224 (42.6)	
≥30	114 (19.3)	101 (19.2)	
Missing	10 (1.7)	6 (1.1)	
History of emphysema or chronic bronchitis			<.0001
No	532 (89.9)	428 (81.4)	
Yes	60 (10.1)	98 (18.6)	
History of coronary heart disease or heart attack			.14
No	519 (87.7)	445 (84.6)	
Yes	73 (12.3)	81 (15.4)	
Family history of lung cancer			<.0001
No	508 (85.8)	398 (75.7)	
Yes	77 (13.0)	123 (23.4)	
Missing	7 (1.2)	5 (1.0)	
Regularly uses aspirin/ibuprofen			.66
No	218 (36.8)	187 (35.6)	
Yes	374 (63.2)	339 (64.5)	

肺癌樣本和對照樣本基本資料

結果與意義：

- 11種標誌物(CRP,SAA, sTNFRII], IL-1RA, IL-7, TGF-A, ENA 78/CXCL5, MIG/CXCL9, BCA-1/CXCL13, TARC/CCL17, MDC/CCL22)與肺癌發病風險顯著相關。
- 建立風險分析模型，使用4種因子(CRP, BCA-1/CXCL13, MDC/CCL22和IL-1RA) 能夠有效區分曾經具有吸煙史的群體與當前正在吸煙群體對於肺癌的10年累積發病風險。

基於4種獨立的炎症因子評估非吸煙群體，曾經吸煙群體和目前吸煙群體對於肺癌的10年累積發病風險



小M有話說

針對當前存在致病機制、發病症狀複雜多樣的情況，單個指標無法對疾病進行特異準確的預測評估的現狀。使用多種指標對於腫瘤綜合分析更易發現與腫瘤的密切關係，對疾病評估也更加準確客觀。因此使用Milliplex技術對多個指標聯合分析也能夠進一步提高腫瘤的檢測效率，並有效區分不同人群的腫瘤發病風險，符合當前精準醫學希望能夠對疾病或病人進一步分期、分級、分類或分型的要求，從而建立個體化的用藥方案和治療指南。

腫瘤分期評估

子宮頸鱗狀細胞患者血清蛋白圖譜的改變與腫瘤分期的相關性

Twelve Serum Proteins Progressively Increase With Disease Stage in Squamous Cell Cervical Cancer Patients

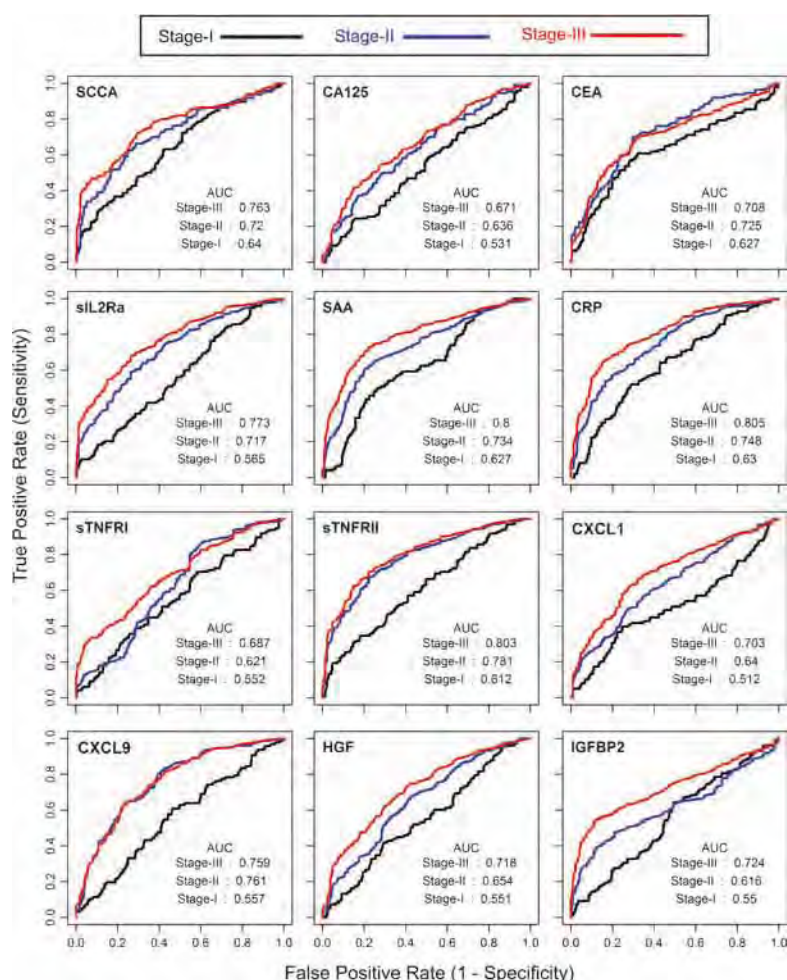
Zhi W, Ferris D, Sharma A, et al. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(6):1085-92.

研究背景：

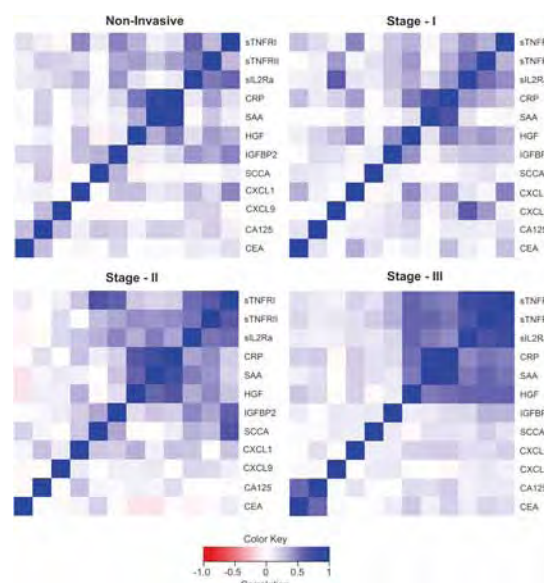
鑒定子宮頸鱗狀細胞癌血清蛋白變化圖譜用於疾病致病機理的闡明及發現新的疾病治療方法或干預的靶標。

實驗設計：

鑒定子宮頸鱗狀細胞癌血清蛋白變化圖譜用於疾病致病機理的闡明及發現新的疾病治療方法或干預的靶標。



子宮頸鱗狀細胞癌I、II、III期和癌前病變患者12種血清蛋白ROC曲線比較。



子宮頸鱗狀細胞癌I、II、III期和癌前病變患者的12種蛋白在血清中表現量的相互關

小M有話說

Milliplex多重因子聯合檢測技術不僅能夠用於上述介紹的腫瘤早期診斷和風險評估，也可以根據選擇研究疾病發病階段的不同用於轉譯醫學的不同方向(高危評估，早期預警/診斷，檢測定位，預後判斷，復發監測)的研究，甚至深入疾病機理進行探討。

結果與意義：

- 發現了12種蛋白(SAA, CRP, sTNFRI, sTNFRII, sIL2R, CXCL1, CXCL9, HGF, SCCA, ILGFBP2, CA125 和CEA)血清濃度和AUC(曲線下面積)隨著疾病的進展顯著升高。
- 顯著升高的蛋白和多種致病機制相關，如炎症反應和免疫、血管形成、生長促進、轉移。
- 快速發現大量的血清蛋白在不同病人的不同階段顯著不同。

腫瘤轉移研究

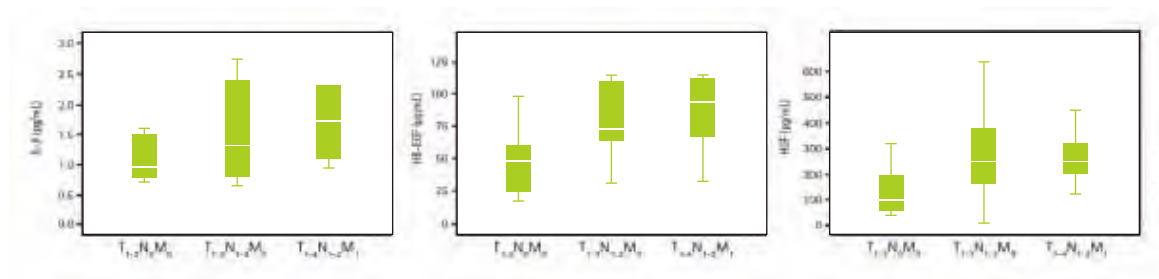
血管生成相關因子與非小細胞肺癌轉移的相關性研究

A multi-analyte serum test for the detection of non-small cell lung cancer.

Farlow, E.C., Vercillo, M.S., Coon, J.S., et al. British Journal of Cancer 2010; 103(8):1221.

實驗設計：

用Milliplex多重因子檢測平台對38例非小細胞肺癌不同病程階段的病人樣品17種血管生成相關因子同時檢測。其中12位患者標記為T1-2N0M0(“無轉移”),12位為T1-3N1-2M0(“局部轉移”),14位T1-4N1-2M1(“有長程轉移”)。



不同標誌物在不同腫瘤階段的表達水平

	T ₁₋₂ N ₀ M ₀		T ₁₋₃ N ₁₋₂ M ₀		T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₁	
	Range	Median	Range	Median	Range	Median
Angiopoietin-2	607 - 2,181	1,628.00	616 - 4,422	1398.00	770 - 14,250	1,816.00
BMP-9	56.7 - 352.6	98.30	15.9 - 480.2	110.40	15.9 - 428.3	162.90
EGF	3.34 - 62.18	17.6	3.34 - 153.39	38.77	3.3 - 76.4	12.53
Endoglin	203.6 - 2,112	613.7	96 - 1,074.6	649.20	236 - 2,398	497.93
Endothelin-1	2.6 - 12.7	8.19	2.6 - 113.2	2.59	2.6 - 10.9	5.24
FGF-1	0.21 - 19.0	4.71	0.21 - 8,404	2.41	0.21 - 54.0	4.00
FGF-2	41.1 - 330.3	41.10	41.1 - 425.7	41.10	41.1 - 133.2	41.10
Follistatin	175.0 - 2,052	848.40	204.8 - 2,824	839.70	228.2 - 1,353	599.10
G-CSF	2.80 - 108.8	4.26	2.80 - 91.4	2.80	2.80 - 370.8	2.80
HB-EGF	16.2 - 99.1	48.20	31 - 500.5	79.60	32.7 - 198.9	93.00
HGF	34.6 - 316.2	108.40	11.9 - 1,473.3	259.40	129.3 - 1960	253.40
IL-8	0.71 - 1.6	0.95	0.65 - 6.61	1.42	0.96 - 25.4	1.71
Leptin	10,620 - 51,383.4	14,2650	1,572 - 24,840	6,585	1,241 - 36,763	9,554
PLGF	0.05 - 16.4	8.88	0.69 - 73.6	5.81	1.41 - 18.2	6.30
VEGF-A	4.5 - 770.5	43.80	15.4 - 1418.4	160.6	6.7 - 978.2	227.4
VEGF-C	1.63 - 65.5	27.40	1.63 - 1,264.1	47.20	1.63 - 61.5	35.30
VEGF-D	0.53 - 27.3	9.30	0.53 - 230.6	3.33	0.53 - 34.3	2.90

不同標誌物在不同階段的表達水平

小M有話說

結果與意義：

1. 與“無轉移”現象的病人(T1-2N0M0)相比，發生長程轉移的病人(T1-4N1-2M1)血清中 IL-8,HGF 和 HB-EGF 明顯升高，能夠用於腫瘤轉移的檢測。
2. 非侵入方法檢測減少病人痛苦。

該研究特色是通過Milliplex技術僅對疾病樣本進行(而非傳統研究中同時使用疾病組和健康組)，這樣獲得的標誌物能夠特異性用於腫瘤轉移的評估，從而為病人提供個人化用藥治療，是當前轉譯醫學和精準醫學研究的重要應用方向。

腫瘤預後評估

Milliplex 多重因子檢測平台在肝癌(HCC)預後評估中的應用

Using multiple cytokines to predict hepatocellular carcinoma recurrence in two patient cohorts.

Chen, Z. Y., et al. (2014). Br J Cancer 110(3): 733-740.

研究背景：

細胞因子和肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的致病機理，發展和預後具有密切的關係。

實驗設計：

179例肝癌血清樣本分為兩組(檢測組和驗證組)，用Milliplex高通量技術平台檢測血清樣本中39種細胞因子。

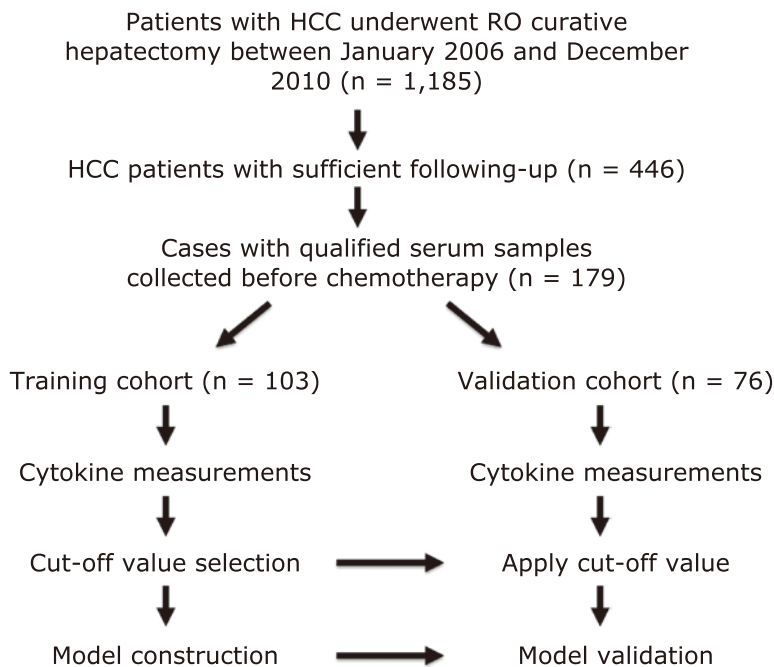
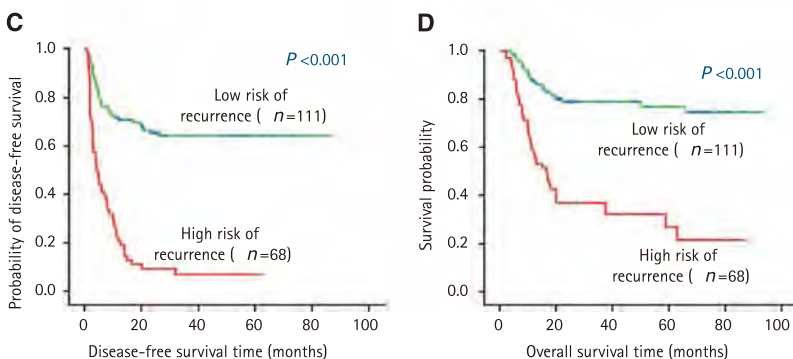


Figure 1. A schematic overview of patient selection. The schematic summarises the cases for construction and validation of the classifier.

疾病樣本選擇與分組



應用：CBPC能提高對HCC病人風險的評估

結果與意義：

1. 發現6種重要的預後因子用來預測無病存活率(disease-free-survival,DFS)和總體存活率(overall survival,OS),FGF-2, GRO, IL-8, IP-10, VEGF, IFN-a2。
2. 整合6種因子和3個臨床特徵，開發出一種新型的細胞因子為基礎的預後分類模型(CBPC)預測復發和3年總體存活率(訓練組：靈敏度0.648, 特異性0.918；驗證組：靈敏度0.585,特異性0.857)。IFN-a2是唯一的單獨的疾病預後因子。
3. 以細胞因子為基礎的預後分類模型(CBPC)能夠作為新的篩選方法鑒定術後復發高風險和總體存活時間短的肝癌病人，從而開展以細胞因子為靶標的治療。

小M有話說

Milliplex技術平台對於腫瘤轉譯醫學和精準醫學的典型應用。該類型研究雖然操作簡單，整篇文章僅使用Milliplex一項技術，但是完全滿足科學研究中的可行性和創新性需求。如果進一步探討數據，該文章也具有很高的可持續性研究價值：首先，該篇文章通過多個因子建立了肝癌新的疾病預測模型，後續能夠進一步擴大樣本建立疾病的新的評價體系和標準；其次，發現的疾病特異性細胞因子也具有潛在作為疾病診斷標記物的價值，後續能夠用於新型疾病診斷試劑的開發；另外，文章發現的疾病顯著性相關的細胞因子也是肝癌治療的潛在靶標，後續可以開發特異性抗體或抑制劑等治療藥物；最後，也可以疾病相關細胞因子為基礎，進行疾病機制和上下游信號通路分子的分析，從而深入疾病機理研究。

腫瘤機制研究(信號通路)

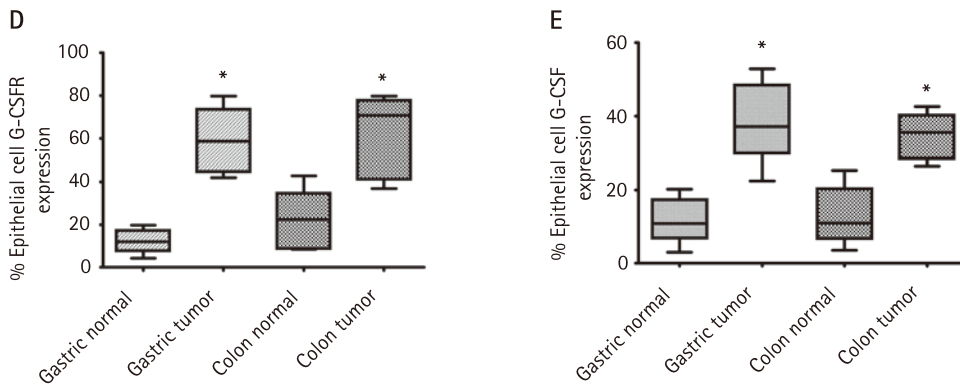
G-CSF and G-CSFR在胃腸癌中高表達促進腫瘤細胞增殖和遷移

G-CSF and G-CSFR are highly expressed in human gastric and colon cancers and promote carcinoma cell proliferation and migration.

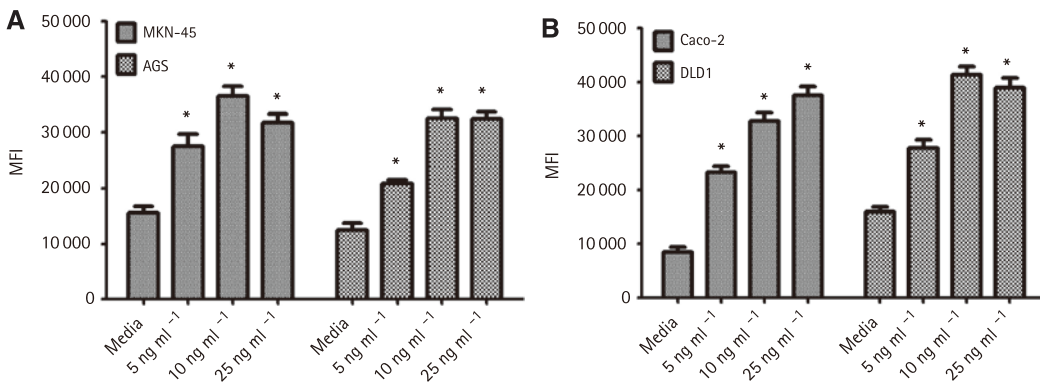
Morris K T, Khan H ,, Ahmad A ,, et al. G-CSF and G-CSFR are highly expressed in human gastric and colon cancers and promote carcinoma cell proliferation and migration.[J]. British Journal of Cancer, 2014, 110(5):1211-1220.

實驗設計：

細胞水平通過RT-PCR，流式細胞儀(Guava easyCyte 8HT flow cytometer from Millipore)，信號通路檢測(MAPmates phospho-ERK1/2 and RSK from Millipore Milliplex)，增殖(ERK和RSK抑制劑來自Millipore)和遷移實驗研究G-CSF和G-CSFR在腫瘤細胞的表達以及對胃腸癌細胞增殖，遷移和信號的影響。



G-CSF和G-CSFR在人腫瘤細胞和胃腸上皮細胞中高表達



G-CSF誘導ERK1/2和RSK信號通路

小M有話說

Milliplex技術不僅僅能夠用於轉譯醫學的快速研究，也能夠應用於基礎醫學，生命科學的機制研究，在該文章中能夠快速發現疾病相關的信號通路，避免傳統研究中需要購買多種信號通路抗體，並需要進行大量Western blot操作或需要進行大量Q-PCR實驗，花費較長的時間精力進行信號通路的篩選和分析，為你的研究提供更高的效率。

此外，默克不僅能夠提供Milliplex多因子檢測平台，也能為腫瘤研究以及生命科學的研究提供全面系統的高品質研究工具和解決方案。該研究中還使用了默克公司的Guava流式細胞儀和信號通路小分子抑制劑。

結果與意義：

1. G-CSFR在90%的人胃腸腫瘤細胞中高表達，G-CSF在基質層纖維細胞和腫瘤細胞中高表達。高表達G-CSF的腫瘤細胞增加增殖和遷移能力，腫瘤細胞的亞群表達“幹細胞樣”(stem-like)標誌物，這種影響均依賴ERK1/2和RSK1磷酸化作用。
2. G-CSF/R axis 促進胃腸腫瘤的形成，是潛在的重要的腫瘤治療靶標。

● 代謝研究

心血管疾病

hsCRP的表達和頸動脈粥樣硬化炎症因子的關係(陰性實驗結果)

Plasma levels of high-sensitive CRP do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques.

Grufman, H., et al. (2014). "Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques." J Intern Med 275(2): 127-133.

研究背景：

有研究顯示血清CRP的升高增加心血管疾病的風險。

實驗設計：

Milliplex 技術檢測160例動脈內膜切除術例血漿樣本中IL-6, IL-10, MCP-1和TNF-alpha. Plaque使用抗CD68 抗體染色斑塊巨噬細胞含量。

Table 3 Associations between hsCRP and other inflammatory markers in plasma and carotid plaques

	All plaques (n = 160)	Asymptomatic plaques (n = 73)	Symptomatic plaques (n = 87)
Plasma lipids and WBCs			
Triglycerides (mmol L ⁻¹)	ns	ns	ns
HDL (mmol L ⁻¹)	ns	ns	ns
LDL (mmol L ⁻¹)	ns	ns	ns
WBC count (10 ⁶ mL ⁻¹)	0.25***	ns	0.30**
Plasma cytokines			
IL-6 (pg mL ⁻¹)	0.22**	ns	0.25*
IL-10 (pg mL ⁻¹)	ns	ns	ns
TNF-a (pg mL ⁻¹)	0.17*	ns	ns
MCP-1 (pg mL ⁻¹)	ns	ns	ns
Plaque cytokines			
IL-6 (pg g ⁻¹ plaque tissue)	ns	ns	ns
IL-10 (pg g ⁻¹ plaque tissue)	ns	ns	ns
TNF-a (pg g ⁻¹ plaque tissue)	ns	ns	ns
MCP-1 (pg g ⁻¹ plaque tissue)	ns	ns	ns
Plaque staining			
a-actin	ns	ns	ns
CD 68	ns	ns	ns
Oil Red O	ns	ns	ns

WBC, white blood cell; ns, nonsignificant. P = 0.05, *P < 0.05, ** P < 0.01 and *** P < 0.005. Plaque staining for smooth muscle cells (a-actin), macrophages (CD68) and lipids (Oil Red O) were measured as percentage of total plaque area.

結果與意義：

1. 在血漿hsCRP濃度和血小板細胞因子水平或巨噬細胞含量無顯著相關性。
2. 當前的研究顯示不建議將hsCRP作為血小板炎症的標誌物，hsCRP的升高很可能是亞臨床系統性信號(subclinical systemic)

小M有話說

很多老師在研究前會對自己的結果有一個理論預期，如果實際結果和理論預期不一致，往往不會將這些結果進行發表。但是對於這些陰性結果如果分析發現是真實準確的數據，即使為“陰性”也具有重要參考價值，也能夠發表高分期刊。在醫學研究中，往往不經意或是微小的操作差異就會造成研究結果的巨大差異，甚至得出相反的結果。尤其對於臨床性質的科學研究而言更為重要，比如樣本的納入排除標準，樣本的基本臨床信息(年齡，性別，生理生化指標，伴發疾病等)和樣本病理信息(分級，分期等)的準確性，以及樣本本身保存，解凍次數，溶血情況，血脂含量等對於研究結果都有一定的影響，所以在研究中我們既要保證樣本信息的準確性也要保證信息記錄的完整性，如果你在使用Milliplex技術中對樣本的處理存在疑惑，可以和我們的技術及時溝通，這樣能夠充分保證研究結果的真實準確，哪怕獲得的數據是“陰性”的，也具有非常重要的發表價值。

肥胖研究

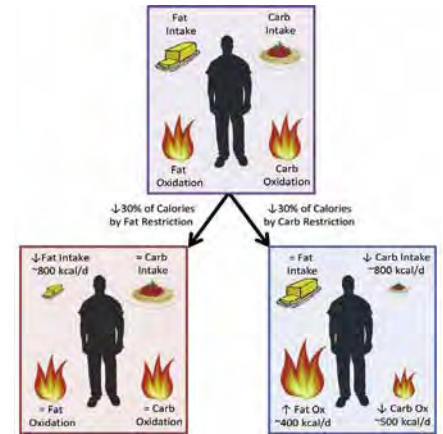
減脂：限糖還是限脂肪？

Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity

Hall K, Bemis T, Brychta R, et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(3):427-436.(IF:17.565)

實驗設計：

19例肥胖症患者進行2周實驗。食物中攝入的熱量比基礎膳食熱量低了30%。這少吃的30%熱量，在第一階段都只來自糖，而第二階段則都只來自於脂肪。同時使用Milliplex技術檢測血漿ghrelin, GLP-1, pancreatic polypeptide (PP), PYY, leptin, MCP-1, C-peptide, insulin和 GIP(human metabolic hormone panel, HMHMAG-34K) 和血漿adiponectin, resistin, and PAI-1 (human serum adipokine panel A, HADK1-61K-A)。



研究方法示意圖

Table 4. Overnight-Fasted Plasma Hormone and Metabolite Levels

All Subjects	Baseline	N	D RC diet	p value	N	D RF diet	p value	N	p value (RC versus RF)
Glucose (mg/dl)	87.5 ± 1.2	19	-2.69 ± 1.7	0.13	19	-7.1 ± 1.7	0.0008	17	0.025
Glycerol (mg/l)	9.77 ± 1.3	19	1.35 ± 1.5	0.39	19	-0.328 ± 1.6	0.84	17	0.32
BHB (mM)	0.0682 ± 0.009	19	0.0883 ± 0.014	<0.0001	19	0.00569 ± 0.015	0.71	17	<0.0001
Cholesterol (mg/dl)	179 ± 5.8	18	-8.47 ± 2.8	0.01	15	-19.1 ± 2.6	<0.0001	16	0.024
TG (mg/dl)	101 ± 11	18	-17.5 ± 5	0.0044	15	-4.3 ± 4.8	0.39	16	0.012
LDL (mg/dl)	114 ± 4.2	18	-1.77 ± 2.6	0.52	15	-11.4 ± 2.5	0.0006	16	0.032
HDL (mg/dl)	44.8 ± 2.4	18	-2.67 ± 0.66	0.0013	16	-7.27 ± 0.62	<0.0001	16	<0.0001
Leptin (ng/ml)	21.5 ± 2.7	19	-3.89 ± 0.81	0.0002	19	-2.89 ± 0.86	0.0039	17	0.39
Ghrelin (pg/ml)	23.7 ± 1.6	19	7.18 ± 2.9	0.026	18	-3.58 ± 3.2	0.28	15	0.022
MCP1 (pg/ml)	150 ± 11	19	1.96 ± 4.9	0.69	19	2.41 ± 5.1	0.64	17	0.95
GIP (pg/ml)	30.9 ± 3.7	19	4.42 ± 3.2	0.18	19	-4.94 ± 3.3	0.16	17	0.021
GLP1 (pg/ml)	37.8 ± 4.4	19	0.543 ± 0.75	0.48	19	0.628 ± 0.79	0.44	17	0.95
C-peptide (ng/ml)	1.42 ± 0.13	19	-0.133 ± 0.045	0.009	19	-0.179 ± 0.047	0.0017	17	0.52
PYY (pg/ml)	125 ± 15	17	4.44 ± 2.8	0.14	17	-1.38 ± 3.1	0.66	15	0.24
Insulin (pg/ml)	12.6 ± 2	19	-2.76 ± 0.77	0.0024	18	-2.04 ± 0.8	0.021	17	0.48
PP (ng/ml)	54.6 ± 24	19	-1.02 ± 5.6	0.86	18	0.511 ± 6	0.93	16	0.88
Adiponectin (mg/dl)	0.978 ± 0.13	17	-0.118 ± 0.035	0.0037	17	-0.126 ± 0.035	0.0024	17	0.73
Resistin (ng/ml)	56.2 ± 13	17	8.99 ± 3.7	0.028	17	4.2 ± 3.8	0.28	17	0.26
PAI1 (ng/ml)	36 ± 6.6	17	-3.47 ± 3.3	0.31	17	-7.12 ± 3.3	0.048	17	0.25
Cortisol (pg/ml)	4,490 ± 690	19	703 ± 540	0.21	19	-494 ± 570	0.4	17	0.074
CRP (mg/l)	1.18 ± 0.2	17	-0.018 ± 0.11	0.87	16	-0.0887 ± 0.12	0.46	14	0.55
HOMA-IR	2.72 ± 0.43	19	-0.489 ± 0.15	0.0054	18	-0.541 ± 0.15	0.0028	17	0.8

等能量限糖(RC)和限脂(RF)飲食中，過夜禁食血漿激素和代謝水平。

結果與意義：

1. 限制糖分的攝入能顯著促進體內脂肪氧化(約403千卡/天)，限制脂肪攝入則做不到。但是，通過限制脂肪攝入所引起的脂肪損失(89±6克/天)卻明顯高於限制糖所帶來的效果(53±6克/天)，減少相同熱量攝入，從脂肪裡減和從糖分裡減少，對身體的作用影響是截然不同的。相較於限制糖分，限制脂肪的攝入在減脂方面的效果可能優越一點。限制糖分的攝入能顯著促進體內脂肪氧化(約403千卡/天)，限制脂肪攝入則做不到。但是，通過限制脂肪攝入所引起的脂肪損失(89±6克/天)卻明顯高於限制糖所帶來的效果(53±6克/天)，減少相同熱量攝入，從脂肪裡減和從糖分裡減少，對身體起到的作用截然不同的。跟限制糖比起來，限制脂肪的攝入在減脂方面的效果可能優越一點。
2. Milliplex檢測結果顯示RC(限糖)和RF(限脂)飲食都會出現血漿中C-peptide, insulin, insulin resistance, leptin, adiponectin, total cholesterol和HDL的顯著降低；RF飲食中血漿HDL和總膽固醇降低程度更大，LDL下降僅在RF飲食中出現；血漿TG下降僅在RC飲食出現；血漿b-hydroxybutyrate and ghrelin升高僅在RC飲食出現；血漿GIP在RC飲食升高和RF飲食降低。
3. 儘管結果得到了數學模型的支持，但同樣的模型也預測，隨著時間的延續，這樣的差異將趨於少。樣本並不多，無法給想要減肥的人群一個更加精準的新方向。

小M有話說

肥胖患者激素和代謝水平的變化能夠為減肥提供更加針對性的指導，本篇研究的核心內容就是少吃肉比少吃糖減肥效果更好一些，但是如果真正減肥可能還是那句老話“少動嘴，多動腿”。

胃腸繞道手術降低極度肥胖者炎症與血栓標誌物

Roux-en-Y Gastric Bypass Decreases Pro-inflammatory and Thrombotic Biomarkers in Individuals with Extreme Obesity

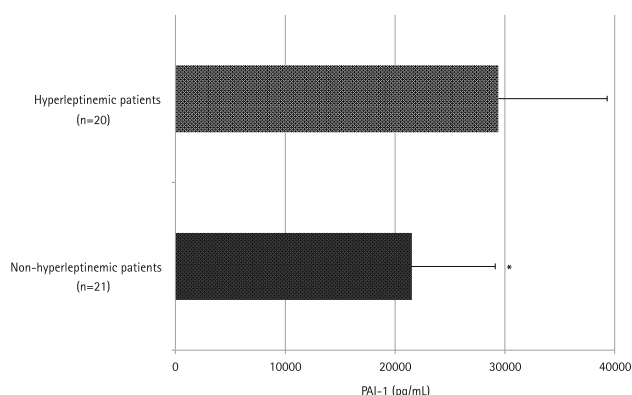
Netto B D M, Bettini S C, Clemente A P G, et al. Decreases Pro-inflammatory and Thrombotic Biomarkers in Individuals with Extreme Obesity[J]. Obesity Surgery, 2014, 25(6):1010-1018.

研究背景：

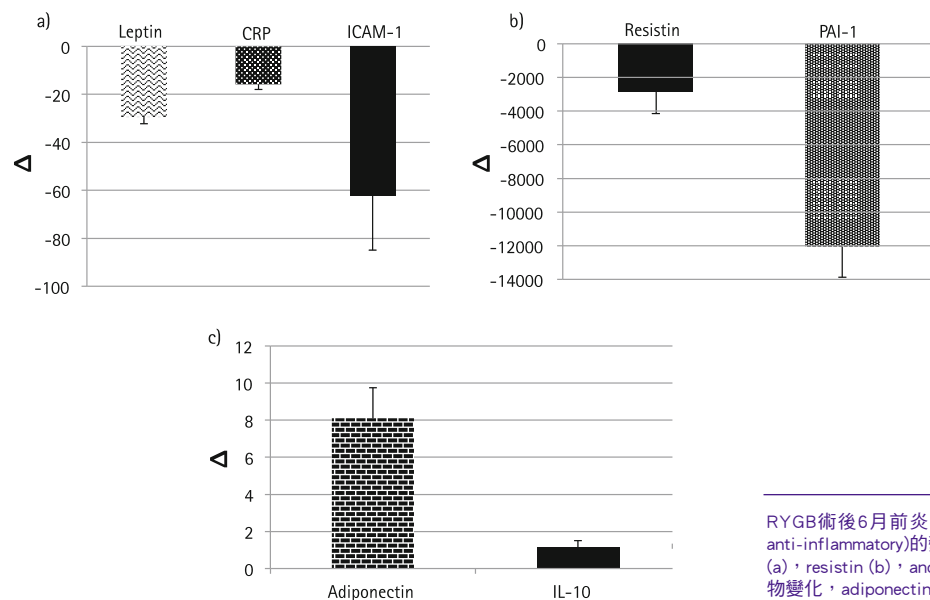
炎症導致肥胖患者體內產生胰島素抗性和內皮功能失調，引發心血管疾病。本研究評估進行胃腸繞道手術(RYGB)後體重降低之早期效應(炎症和血栓狀態)。

研究背景：

針對41例經歷RYGB手術的過度肥胖患者，其於進行手術前和手術後6個月的人體測量(Anthropometric)以及臨床狀態，還有炎症標誌物檢測。



RYGB術前伴有高Leptin血症的病態肥胖和非Leptin血症的病態肥胖樣本PAI-1濃度



RYGB術後6月前炎症因子和抗炎因子水平(pro-and anti-inflammatory)的變化 Leptin (a), CRP (a), ICAM-1 (a), resistin (b), and PAI-1 (b), anti-inflammatory 標誌物變化, adiponectin and IL-10 (c)

結果與意義：

1. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)濃度在伴有Leptin血症(hyperleptinemia)肥胖個體高於非Leptin血症個體。相對於基線值，術後BMI降低(12.9 kg/m²)。腰圍顯著降低(126.2 to 101.4 cm)。血漿總膽固醇，LDL，TG 和 Glu也降低。前炎症標誌物也發現降低：PAI-1 55.9±6.0 %，CRP 18.8±3.4 %，ICAM-1 89.9±5.7 %，leptin 27.9±3.2% 和 resistin 69.3±5.8%。
2. TNF-α和leptin/adiponectin比率顯著降低。抗炎細胞因子adiponectin和IL-10 顯著升高。
3. 發現伴有Leptin血症的肥胖個體有更高水平的PAI-1表達。

肝病

HBV病毒竟能“訓練”胎兒免疫應答？

Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers IF 11.47

Hong M, Sandalova E, Low D, et al. Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers.[J]. Nature Communications, 2015, 6.

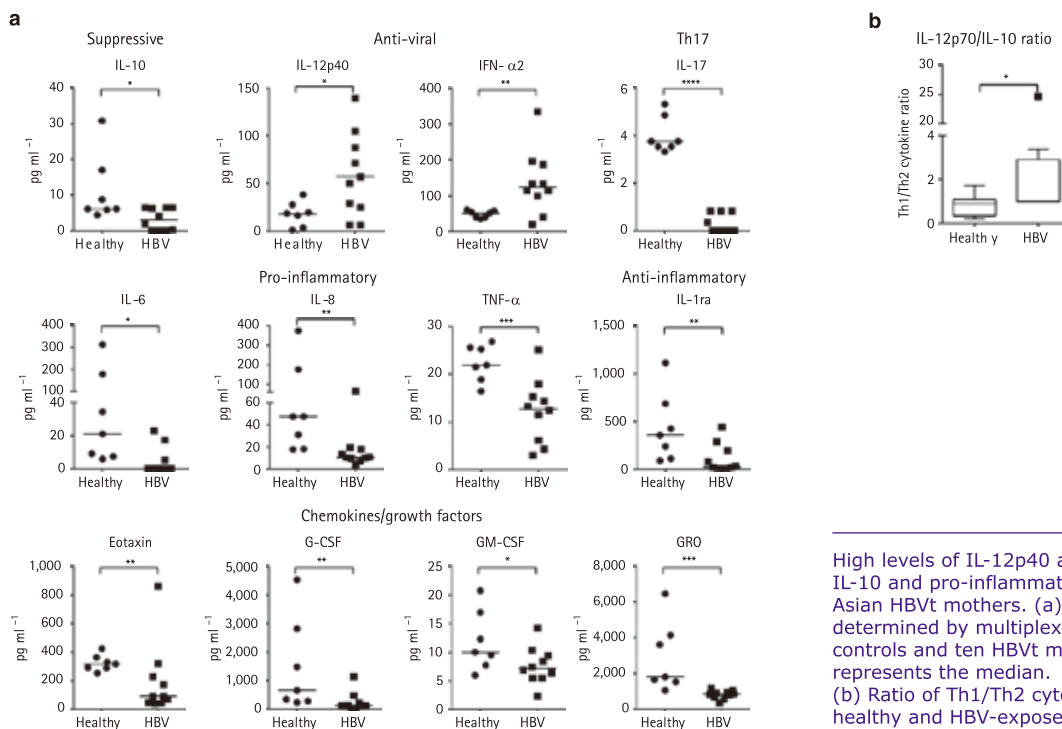


研究背景：

新生兒是HBV慢性感染的一大受害群體，一般研究認為，B肝病毒係利用新生兒免疫系統的不成熟，通過誘導宿主產生免疫耐受建立持續的慢性感染狀態。

實驗設計：

在其研究中，使用Milliplex(MAP Human Cytokine/ Chemokine Magnetic Bead Panel—Premixed 42 Plex)檢測血漿和培養細胞上清中細胞因子濃度。



High levels of IL-12p40 and IFN-α2, and low levels of IL-10 and pro-inflammatory cytokines in the CB of Asian HBVt mothers. (a) CB plasma cytokines were determined by multiplex assay in seven healthy controls and ten HBVt mothers. Horizontal line represents the median. (b) Ratio of Th1/Th2 cytokine (IL-12p70/IL-10) in healthy and HBV-exposed CB.

結果與意義：

1. 出生前接觸HBV病毒能夠誘導胎兒建立一種“被訓練”的免疫狀態，這種“訓練”能夠促進胎兒天生免疫細胞成熟以及Th1細胞的發育，這一過程會進一步增強臍帶血中免疫細胞應答細菌感染的能力。研究發現這些“訓練”效應與細胞因子環境改變有關，主要存在IL-10水平較低，同時在多數情況下還伴隨高水平的IL-12p40和IFN-α2等情況。
2. 研究結果揭示了HBV病毒與天然宿主之間存在的潛在共生關係，並著重提出在出生前接觸病毒，會誘導胎兒免疫系統產生高度可塑性。

小M有話說

該研究完全顛覆了大家對B肝感染傳統觀念，有助於大家對這種流行疾病的認識。有助於理解出生前HBV暴露如何形成新生兒的總體免疫反應，並轉變我們看待B肝病毒的方式。儘管HBV會在以後的生活中導致疾病，但在生命早期它實際上可能對人類有益。什麼叫訓練免疫：檢查HBV陽性母親臍帶血中的免疫細胞，發現無論是先天免疫細胞，還是適應性免疫細胞，都更加有活性和成熟，並且能更好應對細菌挑戰，這種現象稱為“訓練免疫”(trained immunity)。文章作者表示感染慢性HBV的年輕成年人(年齡在14至30歲)沒有免疫耐受性，他們具有的免疫細胞不能夠抵禦病毒。下一步，他計劃檢測HBV感染在兒科患者中的影響(2-12歲)，以確定免疫系統如何響應病毒，將為慢性B肝的治療(從青少年或更早)奠定基礎。

●免疫研究

傳染性疾病研究

新型免疫標誌物可預測攜帶肺結核(TB)的HIV患者的早死及併發症風險

Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study IF 22.433

Ravimohan, S., et al. (2015). "Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study." *Lancet Infect Dis* 15(4): 429-438



研究背景：

共感染的晚期HIV/TB患者有結核關聯的免疫重建炎症綜合徵(tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, TB-IRIS)風險，在抗病毒(antiretroviral therapy, ART)治療後很快死亡。TB-IRIS與ART後細胞免疫反應快速恢復相關，比較早期死亡患者和TB-IRIS患者之間免疫反應及生物標誌物特性的差異。

實驗設計：

201例來自博茨瓦納(Botswana)的患者使用Milliplex技術檢測29種血漿生物標誌物。基於ART治療後6個月的記錄結果將病人分組：TB-IRIS組，早期死亡組，存活組(無TB-IRIS，對照組)，進行抗逆轉錄病毒療法前後的反應情況的評估。

	Control (n=118)	TB-associated IRIS (n=32)*	p value†	p _{adj} ‡	Death (n=17)	p value†	p _{adj} ‡
EGF	146.9 (55.6–235.3)	92.7 (46.3–201.5)	0.17	0.28	78.6 (38.7–156.5)	0.10	0.36
VEGF	123 (76.1–181.7)	106.2 (65.4–160.2)	0.21	0.30	173.3 (97.4–219.6)	0.28	0.50
G-CSF	124.1 (86.6–174.1)	88.4 (65.3–132.8)	0.015	0.045	138.4 (97.7–243.1)	0.29	0.50
GM-CSF	34.5 (20.0–51.4)	18.3 (12.2–31.9)	0.00085	0.025	46.9 (35.5–66.1)	0.035	0.20
IL-1RA	78.7 (39.8–153.7)	90.4 (34.2–200.0)	0.74	0.74	115.5 (50.8–160.2)	0.25	0.50
IL-1α	20.1 (9.4–57.3)	9.4 (9.4–44.7)	0.20	0.30	44.2 (9.4–109.5)	0.32	0.52
IL-1β	1.2 (0.8–3.9)	0.8 (0.8–3.2)	0.16	0.28	1.6 (0.8–1.9)	0.77	0.80
IL-2	2.4 (1.0–7.3)	1.0 (1.0–3.0)	0.025	0.07	3.7 (1.0–11.4)	0.40	0.58
IL-3	3.7 (1.3–9.1)	1.5 (0.7–5.9)	0.0075	0.045	2.8 (1.5–13.2)	0.69	0.75
IL-5	2.8 (1.5–6.5)	3.0 (1.1–4.8)	0.62	0.70	3.1 (0.5–7.7)	0.97	0.97
IL-6	14.7 (7.5–28.1)	10.3 (5.0–21.3)	0.045	0.12	19.8 (11.8–33.2)	0.11	0.36
IL-7	21.0 (14.1–29.4)	15.8 (12.2–22.7)	0.14	0.28	23.0 (19.0–47.5)	0.15	0.36
IL-8	16.8 (9.6–28.6)	14.6 (6.8–20.8)	0.15	0.28	22.2 (11.9–38.8)	0.14	0.36
IL-10	18.8 (11.0–32.5)	14.5 (8.3–21.3)	0.07	0.17	39.8 (13.1–98.2)	0.035	0.20
IL-12p40	15.0 (7.4–36.0)	7.4 (7.4–12.0)	0.0025	0.035	20.7 (7.4–27.9)	0.65	0.74
IL-12p70	9.8 (5.8–18.7)	6.3 (3.4–12.0)	0.015	0.045	11.4 (8.1–19.0)	0.49	0.66
IL-15	4.3 (1.2–10.0)	1.7 (1.2–4.8)	0.025	0.07	5.8 (2.5–13.3)	0.27	0.50
IL-17a	3.3 (1.6–5.9)	1.4 (0.7–3.8)	0.0055	0.045	4.2 (2.4–6.2)	0.35	0.54
IFNα	53.3 (29.8–98.6)	71.8 (31.1–110.0)	0.36	0.49	57.4 (35.4–91.4)	0.55	0.68
IFNγ	18.8 (9.2–35.9)	16.3 (5.0–34.9)	0.56	0.66	20.2 (9.3–43.4)	0.64	0.74
IP-10	3390 (2298–4267)	4185 (2827–5931)	0.06	0.16	3935 (2964–5203)	0.12	0.36
MCP-1	548.7 (388.4–779.4)	649.3 (378.2–841.6)	0.71	0.74	832.2 (652.3–1331.2)	0.0035	0.08
MIP-1α	13.3 (5.7–22.9)	10.4 (6.8–15.4)	0.41	0.53	19.7 (8.2–25.0)	0.14	0.36
MIP-1β	66.9 (47.1–112.2)	63.7 (39.1–106.9)	0.45	0.56	99.2 (49.3–114.3)	0.51	0.66
Eotaxin	146.5 (119.6–191.8)	180.0 (132.9–220.0)	0.08	0.17	189.8 (140.6–258.7)	0.06	0.31
TNFα	41.4 (28.9–63.0)	38.2 (27.0–60.5)	0.65	0.71	56.6 (44.9–74.8)	0.025	0.20

Data are median pg/mL (IQR). TB=tuberculosis. IRIS=immune reconstitution inflammatory syndrome. p_{adj}=Benjamini-Hochberg-corrected p value. EGF=epidermal growth factor. VEGF=vascular endothelial growth factor. G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor. GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. IL=interleukin. IFN=interferon. IP=IFNγ induced protein. MCP=monocyte chemoattractant protein. MIP=macrophage inflammatory protein. TNF=tumour necrosis factor. *Includes one patient who had TB-associated IRIS and died. †p and p_{adj} values comparing controls with patients with TB-associated IRIS. ‡p and p_{adj} values comparing controls with deaths. §Significant associations.

Table 3: Baseline biomarker concentrations associated with TB-associated IRIS and early mortality in patients with advanced HIV and TB starting antiretroviral therapy

	TB-associated IRIS*	Death†
GM-CSF	0.15 (0.05–0.48)‡	3.0 (0.49–18.9)
IL-2	0.41 (0.18–0.96)‡	1.4 (0.54–3.4)
IL-3	0.39 (0.17–0.86)‡	1.1 (0.41–2.8)
IL-12p40	0.32 (0.14–0.75)‡	1.4 (0.48–4.2)
IL-12p70	0.28 (0.12–0.69)‡	1.4 (0.46–4.6)
IL-15	0.39 (0.18–0.86)‡	2.0 (0.72–5.3)
IL-17a	0.33 (0.14–0.78)‡	1.7 (0.58–5.1)
IL-6	0.40 (0.18–0.89)‡	2.8 (0.93–8.4)
IL-10	0.5 (0.21–1.2)	3.5 (0.89–13.5)
MCP-1	1.5 (0.49–4.5)	9.0 (1.0–80.0)‡
TNFα	0.99 (0.32–3.0)	7.8 (1.1–55.2)‡
Eotaxin	5.4 (0.78–36.5)	3.6 (0.58–22.5)
G-CSF	0.53 (0.20–1.4)	3.6 (0.61–21.0)
IP-10	4.0 (0.84–19.3)	2.9 (0.50–16.8)

Data are adjusted odds ratio (95% CI). Log₁₀ transformed baseline values of biomarkers that were associated with TB-associated IRIS or death at p<0.10 in unadjusted analyses (see table 3) were used to establish association with paradoxical TB-associated IRIS and death in a logistic regression model. TB=tuberculosis. IRIS=immune reconstitution inflammatory syndrome. GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. IL=interleukin. MCP=monocyte chemoattractant protein. TNF=tumour necrosis factor. G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor. IP=IFNγ induced protein. *TB-associated IRIS associations are adjusted for body-mass index and nevirapine use. †Models included CD4 cell count before antiretroviral therapy, female sex, and presence of baseline opportunistic infections. ‡Independent association between biomarker and outcome.

Table 2: Relation of baseline biomarker concentrations to TB-associated IRIS and early mortality in patients with advanced HIV and tuberculosis starting antiretroviral therapy

接受ART治療4周後的晚期HIV/TB患者中TB-IRIS和早期死亡組病人的細胞因子濃度變化

接受ART治療的晚期HIV/TB患者中TB-IRIS和早期死亡組病人的細胞因子基線濃度

結果與意義：

1. TB-IRIS組在pre-ART有較低的IL-6濃度。然而早期死亡組在pre-ART有較高的 MCP-1和TNF α 濃度。ART治療後，TB-IRIS組IL-6和TNF α 濃度和對照相比進一步增加。死亡組和對照組相比G-CSF, IL-12p40和IL-15因子濃度進一步增加。在ART中，CD4 細胞數量在對照組和TB-IRIS相似，但是在死亡組中數量降於低。
2. 闡明晚期HIV/TB患者在ART治療前後TB-IRIS和死亡群体明確的免疫學圖譜(profiles)於抗逆轉錄病毒療法的患者體內鑒別出了新型的免疫生物標誌物，可幫助預測攜帶肺結核(TB)的HIV患者的早期死亡及併發症風險。對於開發新療法，並且降低患者炎症，同時還可以促進患者的免疫恢復提供了新的研究線索。
3. 患者體內中較低表現量的IL-6, IL-15及GM-CSF與其罹患IRIS的風險增加具有直接相關性，高表現量的MCP-1及TNF-α 和患者的死亡風險增加具有直接相關。然而IRIS及早期死亡的患者在進行抗逆轉錄病毒療法開始後的免疫反應和炎症反應會明顯增加，包括IL-6, TNF-α 及G-CSF在內的四種生物標誌物也和患者的TB-IRIS風險增加存在獨立相關的關係；另外五種生物標誌物則和患者死亡風險增加相關，包括IL-1RA和G-CSF。

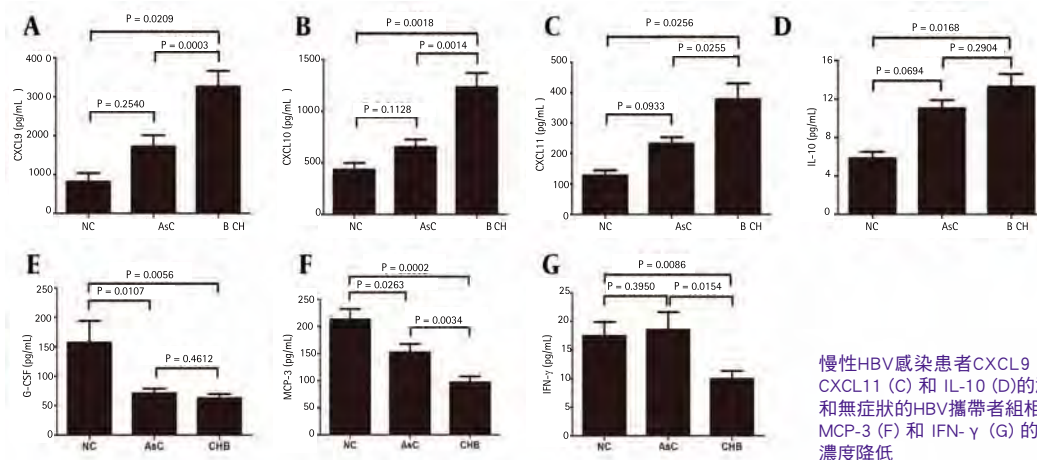
B肝和炎症因子的相關性研究

Expression profiles of circulating cytokines, chemokines and immune cells in patients with hepatitis B virus infection. Lian, J. Q., et al. (2014).

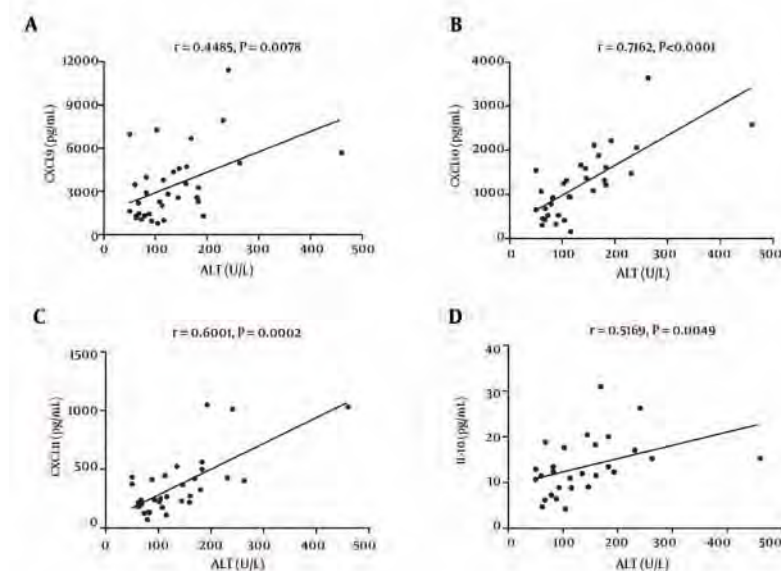
Hepat Mon 14(6): e18892.

實驗設計：

用流式細胞儀和Milliplex多重因子檢測平台對69例慢性B肝患者的5種免疫細胞亞群和46細胞因子 / 趨化因子進行檢測。



慢性HBV感染患者CXCL9 (A), CXCL10 (B), CXCL11 (C) 和 IL-10 (D)的濃度與正常對照組和無症狀的HBV攜帶者組相比升高G-CSF (E), MCP-3 (F) 和 IFN-γ (G) 的表達在HBV感染者濃度降低



HBV患者的CXCL9 (A), CXCL10 (B), CXCL11 (C), and IL-10 (D) 表達和血清ALT正相關。

結果與意義：

1. CXCL9, CXCL10, CXCL11 和 IL-10在罹患HBV群體升高，與ALT呈陽性相關；G-CSF, MCP-3 和 IFN-γ gamma 在HBV群體表達降低，與病毒學研究結果(virological findings)或肝發炎症(liver inflammation)無相關性。
2. CXCR3相關趨化因子與慢性HBV所產生的肝發炎具有相關性，而MCP-3及G-CSF卻因HBV感染而被抑制。細胞因子和趨化因子表達模式能更好理解慢性HBV感染的發病機理(infection pathogenesis)。

先天性免疫

鑒定先天性免疫反應中重要調控因子KLF-2

The Myeloid Transcription Factor KLF2 Regulates the Host Response to Polymicrobial Infection and Endotoxic Shock Mahabeleshwar G, Kawanami D, Sharma N, et al. The Myeloid Transcription Factor KLF2 Regulates the Host Response to Polymicrobial Infection and Endotoxic Shock[J].

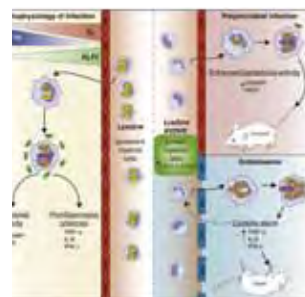
Immunity, 2011, 34(5):715 - 728.

研究背景：

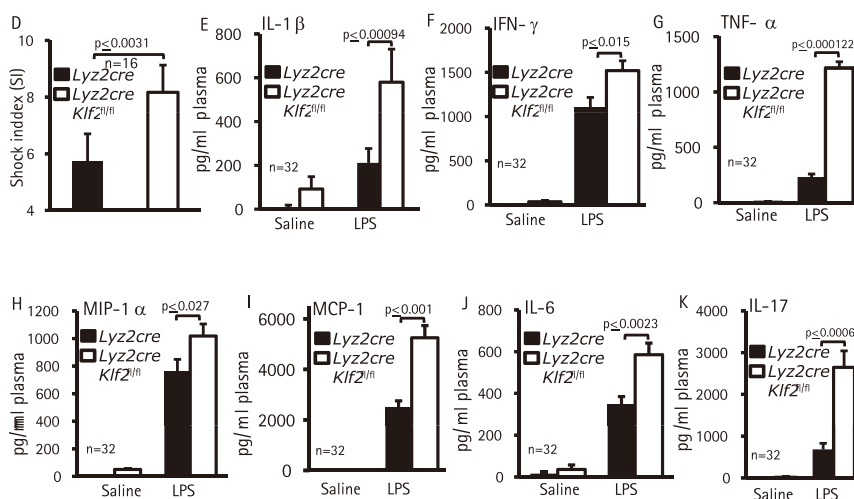
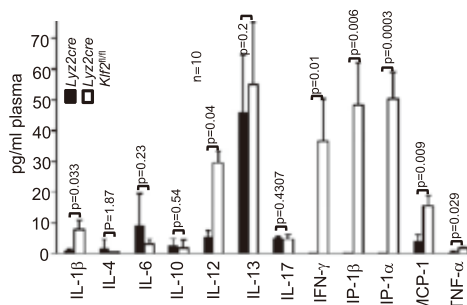
用流式細胞儀和Milliplex多重因子檢測平台對69例慢性B肝患者的5種免疫細胞亞群和46細胞因子/趨化因子進行檢測。

實驗設計：

- KLF2 deficiency confers a proinflammatory phenotype to myeloid cells
- Myeloid KLF2 deficiency renders animals resistant to polymicrobial infection
- Myeloid KLF2 deficiency renders animals susceptible to endotoxic shock
- KLF2 negatively regulates the NF- κ B-HIF-1 α axis in macrophages



(A) MILLIPLEX MAP mouse cytokine-chemokine panel分析Lyz2cre and Lyz2cre Klf2^{fl/fl} 小鼠血漿炎症細胞因子



(E - K) LPS (21 mg/kg)刺激年齡和性別匹配的Lyz2cre and Lyz2cre Klf2^{fl/fl} 小鼠，4 hr後分別收集LPS 或對照組刺激的血漿樣本，MILLIPLEX MAP mouse cytokine and chemokine panel分析炎症細胞因子

結果與意義：

1. 鑒定Kruppel-like transcription factor 2 (KLF2)作為骨髓細胞激活的潛在調控因子。
2. 在人的敗血症中發現骨髓細胞暴露在低氧/細菌中誘導HIF-1 α ，同時KLF2表達降低，KLF2是 NF- κ B-dependent HIF-1轉錄的潛在抑制因子，在多種微生物感染及內毒素血症中具有關鍵作用。
3. KLF2是骨髓細胞激活的補充抑制因子，在先天性免疫反應必需的調控因子。

小M有話說

研究使用Milliplex對小鼠血漿細胞因子進行檢測。使用Milliplex在小鼠等少量及珍貴樣本的檢測中具有明顯的優勢：每隻小鼠血漿/血清無法提供足夠體積樣本進行多重因子及多時間點的篩選，如果使用傳統的ELISA，WB或/和螢光定量檢測中需要使用大量體積的樣本，給實驗分組和動物飼養帶來很多不便，此外傳統方法對於大量數目樣本的篩選也是難以想像的工作強度，同時多次實驗操作會對結果的重複性和穩定性帶來影響。因此使用Milliplex能夠在此類研究中顯著提高研究效率，並有效保證研究結果的準確性和穩定性。

過敏性疾病研究

兒童嚴重哮喘分子表型

The molecular phenotype of severe asthma in children.

Fitzpatrick A M, Melinda H, Fernando H, et al. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2010, 125(4):851 - 857.e18.

實驗設計：

使用Milliplex多重因子檢測平台檢測53例哮喘兒童和30例成年的支氣管肺泡灌洗液(BAL)和肺泡巨噬細胞裂解液(AM)中的23種細胞因子/趨化因子表達水平。

	Adult control (n = 30)	Moderate asthma (n = 22)	Severe asthma (n = 31)
IL-1 β	0 (0-0.01)	0.07 $\pm$ 0.07 ^{α} (0-0.23)	0.06 $\pm$ 0.07 ^{α} (0-0.36)
IL-2	0.05 $\pm$ 0.08 (0-0.37)	0.07 $\pm$ 0.05 (0-0.21)	0.08 $\pm$ 0.11 (0-0.62)
IL-4	0.53 $\pm$ 0.73 (0-2.76)	0.65 $\pm$ 0.84 (0-2.40)	0.55 $\pm$ 0.74 (0-2.08)
IL-5	0.06 $\pm$ 0.16 (0-0.75)	0.29 $\pm$ 0.56 (0-2.03)	0.39 $\pm$ 1.03 (0-4.53)
IL-6	0.59 $\pm$ 0.48 (0.18-2.11)	5.60 $\pm$ 3.73 ^{α} (1.23-17.09)	8.27 $\pm$ 11.65 ^{α} (0.93-56.15)
IL-7	0.76 $\pm$ 1.69 (0-8.52)	1.24 $\pm$ 1.30 (0.03-6.55)	0.94 $\pm$ 0.98 (0.01-4.53)
IL-10	0.01 $\pm$ 0.03 (0-0.15)	0.81 $\pm$ 1.86 (0-8.19)	0.69 $\pm$ 1.46 (0-7.33)
IL-12 (p70)	0.04 $\pm$ 0.06 (0-0.19)	0.10 $\pm$ 0.11 (0-0.39)	0.14 $\pm$ 0.18 (0-0.81)
IL-13	0.02 $\pm$ 0.12 (0-0.55)	0.62 $\pm$ 0.52 ^{α} (0-2.32)	1.04 $\pm$ 1.40 ^{α} (0-5.96)
IFN γ	0.03 $\pm$ 0.13 (0-0.60)	0.26 $\pm$ 0.38 (0-1.41)	0.14 $\pm$ 0.21 (0-0.91)
GM-CSF	0.21 $\pm$ 0.21 (0-0.75)	0.34 $\pm$ 0.29 (0-1.00)	0.22 $\pm$ 0.25 (0-1.32)
TNF α	0.19 $\pm$ 0.17 (0.04-0.74)	0.51 $\pm$ 0.91 (0.04-4.44)	1.47 $\pm$ 5.04 (0.06-25.71)

支氣管肺泡灌洗液(BAL fluid)細胞因子濃度(pg/mL)

	Adult control (n = 30)	Moderate asthma (n = 22)	Severe asthma (n = 31)
GRO (CXCL1)	455 $\pm$ 391 (126-1596)	3054 $\pm$ 1971 ^{α} (166-10,000)	2657 $\pm$ 1615 ^{α} (111-6363)
IL-8 (CXCL8)	2.8 $\pm$ 2.9 (0.7-11.7)	28.3 $\pm$ 26.6 ^{α} (4.0-104)	45.2 $\pm$ 49.1 ^{α} (6.1-245)
IP-10 (CXCL10)	248 $\pm$ 284 (16-1294)	762 $\pm$ 637 ^{α} (114-2674)	1302 $\pm$ 2145 ^{α} (46-10,000)
MCP-1 (CCL2)	27.6 $\pm$ 19.5 (8.3-82.5)	43.5 $\pm$ 34.2 (5.9-1494)	177 $\pm$ 603 (3.52-2934)
MIP-1 α (CCL-3)	1.2 $\pm$ 1.2 (0-2.9)	5.3 $\pm$ 8.8 (0-37.8)	57.9 $\pm$ 268 (0-1288)
MIP-1 β (CCL-4)	3.0 $\pm$ 3.2 (0-15.0)	20.8 $\pm$ 23.6 ^{α} (1.6-106)	19.1 $\pm$ 32.3 ^{α} (0-161)
RANTES (CCL5)	25.6 $\pm$ 49.1 (0.04-199)	108 $\pm$ 78.2 ^{α} (15.1-266)	201 $\pm$ 235 ^{α} (7.6-1145)
MCP-3 (CCL7)	0 (0)	8.7 $\pm$ 7.8 ^{α} (0-27.9)	12.2 $\pm$ 15.3 ^{α} (0-73.5)
Eotaxin (CCL11)	0.1 $\pm$ 0.4 (0-1.5)	0.8 $\pm$ 2.9 (0-13.4)	6.8 $\pm$ 29.9 (0-144)
MDC (CCL22)	34.3 $\pm$ 24.2 (0-85.9)	57.4 $\pm$ 26.5 ^{α} (16.6-106)	90.8 $\pm$ 98.2 ^{α} (6.1-357)
Fractalkine (CX3CL1)	60.7 $\pm$ 26.8 (20.7-132)	142 $\pm$ 88.1 ^{α} (0-358)	141 $\pm$ 79.4 ^{α} (0-312)

支氣管肺泡灌洗液(BAL fluid)趨化因子濃度 (pg/mL)

結果與意義：

1. 在支氣管肺泡灌洗液中，IL-13和IL-6在哮喘組和對照組之間有顯著區別，GRO, RANTES, IL-12, IFN γ 和IL-10在不同程度哮喘病人中表達水平存在差異。
2. 在肺泡巨噬細胞裂解液中，IL-6在哮喘組和對照組中具有最顯著的差異。
3. 通過Milliplex多重因子檢測平台進行多因子聯檢，可以對不同程度的兒童哮喘進行分類，結果可能有助於兒童靶向治療方法的發展。

自身免疫性疾病

風濕性關節炎(rheumatoid arthritis,RA)細胞因子表達

Cytokine expression and cytokine-based T cell profiling in South Indian rheumatoid arthritis Mariaselvam C M, Aoki M, Salah S, et al.

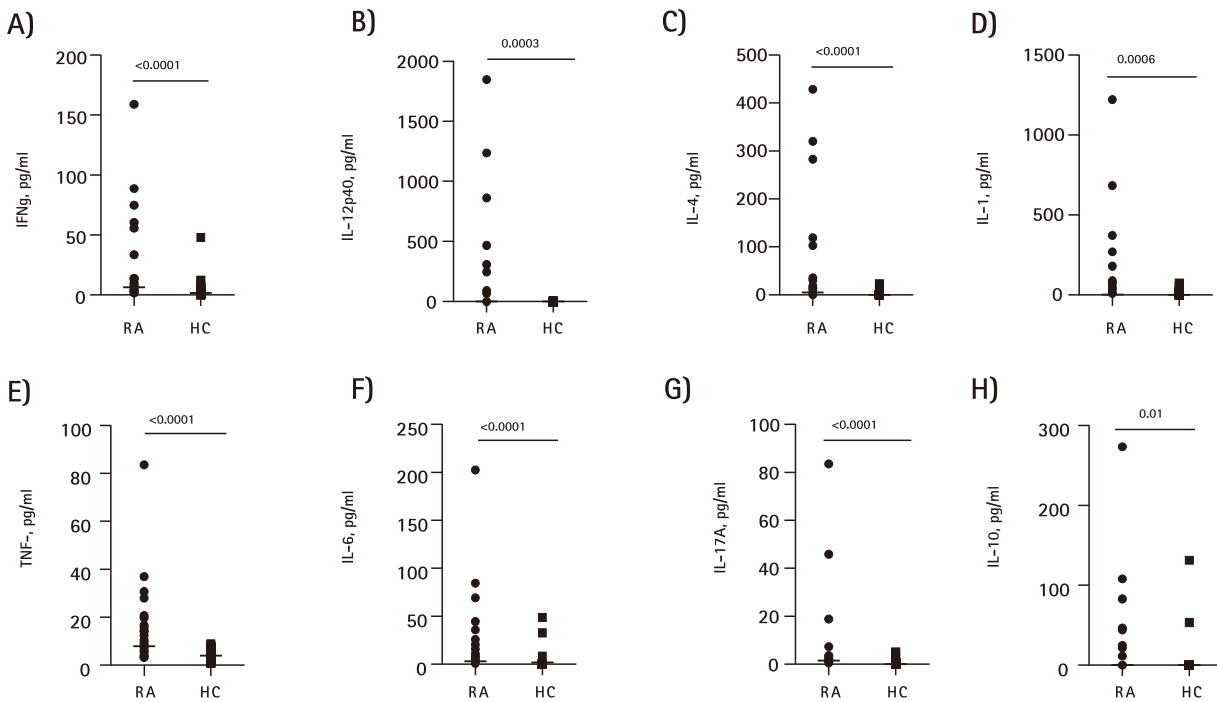
Cytokine expression and cytokine-based T cell profiling in South Indian rheumatoid arthritis[J]. Immunobiology, 2014, 219(10):772 - 777.

目標研究背景：

檢測風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis,RA)細胞因子，發現潛在生物標誌物。

實驗設計：

48例RA病人和49例健康對照樣本,初步使用qPCR分析Th1, Th2, Th17和Tregs細胞特異性的細胞因子和轉錄因子，進一步使用Milliplex技術檢測因子的血漿蛋白表達水平。



RA患者和對照外周血清細胞因子比較

結果與意義：

1. 發現RA患者T-bet (for Th1),GATA-3 (for Th2),FoxP3 (for Tregs),IFN- γ 和IL-10基因表達水平顯著低於健康對照。RA患者IL-12p40和TNF- α 轉錄水平高於健康對照。RA患者血漿蛋白水平普遍高於對照組樣本。
2. 雖然在這些細胞和分子研究進程中沒有獲得一種特定標誌物具有顯著的診斷和預後價值，但是發現轉錄因子與血漿細胞因子的變化顯示RA患者T細胞亞群存在潛在的失調，具有顯著的炎症表型。

移植研究

CXCR3配體早期預測T細胞介導的腎移植後急性排斥

Serum levels of CXCR3 ligands predict T cell-mediated acute rejection after kidney transplantation.

Huang H, Xu X, Yao C, et al. [J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(1):45-50.

實驗設計：

腎移植後1個月進行腎組織活檢，其中32例樣本具有T細胞介導的急性排斥，38例樣本穩定。收集急性排斥和穩定的血清樣本，用Milliplex高通量多重因子技術檢測平台檢測其中的CXCR3配體，MIG, IP-10和I-TAC的表達水平。

Table II. Levels of chemokines (median, pg/ml) in the serum of patients following transplantation.

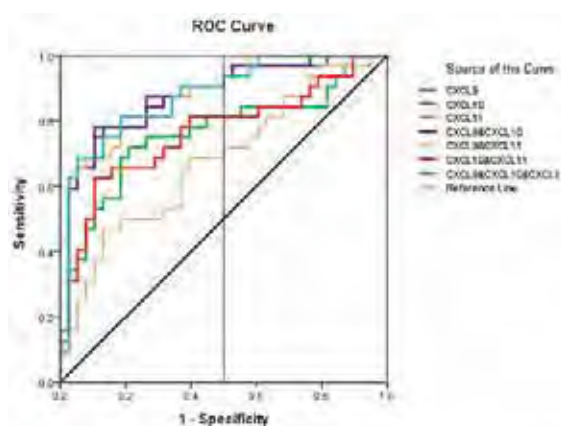
Type of chemokine	Patients		
	Acute rejection	Stable function	P-value
MIG	4,271	1,148	<0.0001
IP-10	686.7	332.2	0.0002
I-TAC	44.32	22.92	0.0103

移植後病人血清趨化因子水平(median, pg/ml)

Table III. The calculated area under the curve (AUC) for chemokine levels.

Type of chemokine	AUC	SD	P-value	95% CI
MIG	0.877	0.043	<0.0001	0.794-0.961
IP-10	0.760	0.061	<0.0001	0.641-0.879
I-TAC	0.679	0.064	0.010	0.553-0.806
MIG + IP-10	0.876	0.042	<0.0001	0.793-0.959
MIG + I-TAC	0.875	0.042	<0.0001	0.793-0.957
IP-10 + I-TAC	0.765	0.060	<0.0001	0.648-0.882
MIG + IP-10 + I-TAC	0.878	0.041	<0.0001	0.797-0.959

趨化因子的曲線下面積(AUC) 計算



趨化因子表現量的ROC(Receiver-operating characteristic)曲線

結果與意義：

1. 急性排斥的血清樣本中MIG (4,271 pg/ml)，IP-10 (686.7pg/ml)和I-TAC(44.32 pg/ml)顯著高於穩定組的樣本。
2. ROC曲線顯示使用Milliplex多重因子進行血清中MIG，IP-10和I-TAC的聯合檢測能夠提供非侵入性且高效的方法用於腎移植後T細胞介導的急性排斥的早期預測。

● 神經性疾病研究

神經降壓素在自閉症兒童血清中表達

Neurotensin is increased in serum of young children with autistic disorder.

Neurotensin is increased in serum of young children with autistic disorder.

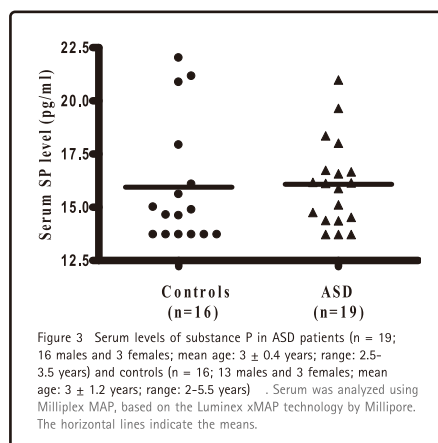
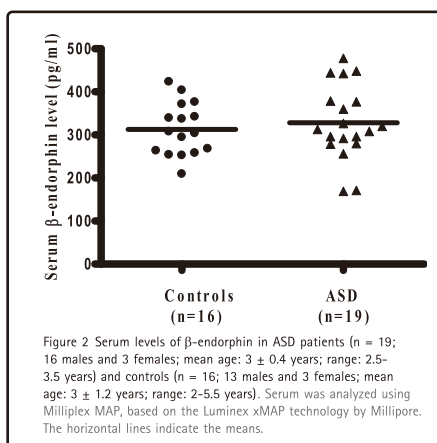
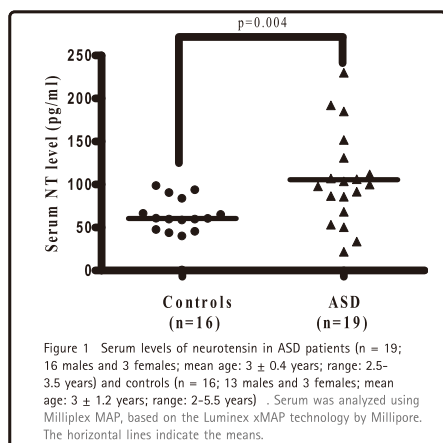
Angelidou A, Francis K, Vasiadi M, et al. Journal of Neuroinflammation, 2010, 7 (2):48.

研究背景：

泛自閉症障礙 (Autism spectrum disorders, ASD) 是兒童早期出現的一種神經發育失調。與“core symptoms”相關，包括在社交技能、語言和非語言交流存在障礙等。目前還沒有明確的發病機制和診斷檢測。許多自閉症兒童也有“過敏樣”症狀。然而，實驗顯示肥大細胞的激活與非過敏性誘發劑無關。

實驗設計：

用Milliplex多重因子技術平台檢測19例自閉症兒童(男16和女3;平均年齡 3.0 ± 0.4 歲)和16例健康對照(男13和女3;平均年齡 3 ± 1.2 歲)血清中3種刺激肥大細胞的神經肽(neurotensin, b-endorphin和substance P)表達水平的差異。



ASD病人的 neurotensin, b-endorphin 和 substance P 在血清中的表現量 (n=19: 16 males and 3 females)

結果與意義：

- 3種神經肽中只有neurotensin(NT)和對照相比顯著升高(60.5 ± 6.0 pg/ml - 105.6 ± 12.4 pg/ml)。
b-endorphin和substance P (SP)水平無顯著變化。
- 由此可以推斷，NT能刺激免疫細胞，尤其肥大細胞，可能對腦部炎症反應和自閉症產生具有直接影響。

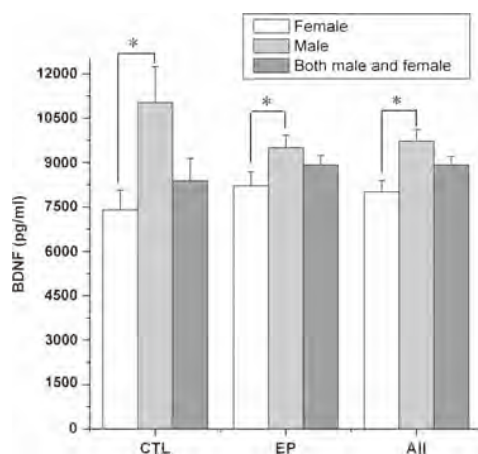
神經系統疾病檢測—癲癇(血清腦源性神經營養因子作為癲癇潛在診斷標誌物)

Serum brain-derived neurotrophic factor(BDNF)levels in epilepsy

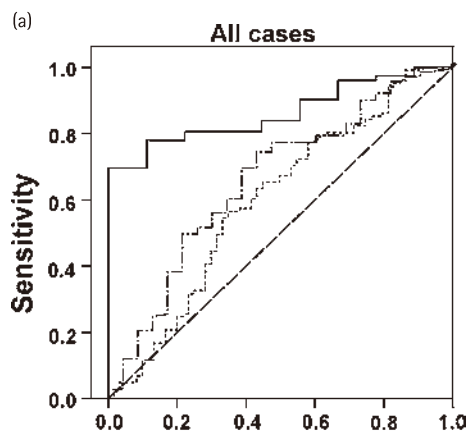
Hong, Z., et al. (2014). "Serum brain-derived neurotrophic factor levels in epilepsy."
Eur J Neurol 21(1): 57-64.

實驗設計：

Milliplex技術檢測135例癲癇患者和34例健康血清樣本的腦源性神經營養因子(BDNF)表達水平。



不同性別樣本中血清BDNF水平



A使用ROC(receiver operating characteristic)曲線評價血清BDNF作為癲癇患者嚴重性的標誌物

Table 3 Summary of receiver operating characteristic curve results for serum BDNF^a

	All people with epilepsy					Males with epilepsy					Females with epilepsy				
	AUC	P value	Cut-off value (pg/ml)	Sens (%)	Spec (%)	AUC	P value	Cut-off value (ng/ml)	Sens (%)	Spec (%)	AUC	P value	Cut-off value (ng/ml)	Sens (%)	Spec (%)
Monthly versus less frequent	0.60	0.037	6515	80	40	0.63	0.039	7050	80	36	0.54	0.615	4835	90	27
Weekly versus less frequent	0.66	0.014	6330	80	53	0.71	0.035	6335	85	60	0.58	0.345	4835	85	24
Daily versus less frequent	0.86	<0.001	6260	80	90	0.88	0.012	6040	88	75	0.85	0.009	4835	87	60

血清BDNF的ROC曲線結果

結果與意義：

1. 不同性別和對照樣本血清BDNF水平具體顯著區別。當以6260pg/ml BDNF的濃度作為臨界值(cut-off values)，用於區分癲癇的發作頻率是每日或經常發作以及鮮少發作的靈敏度達80%，其特異性可達90%。
2. 血清BDNF濃度與癲癇疾病嚴重性相關，能夠作為癲癇嚴重性評估的輔助標誌物。

神經退化性疾病-阿茲海默症(唾液樣本)

唾液tau作為阿茲海默症(Alzheimer disease,AD)之潛在標誌物

Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer disease

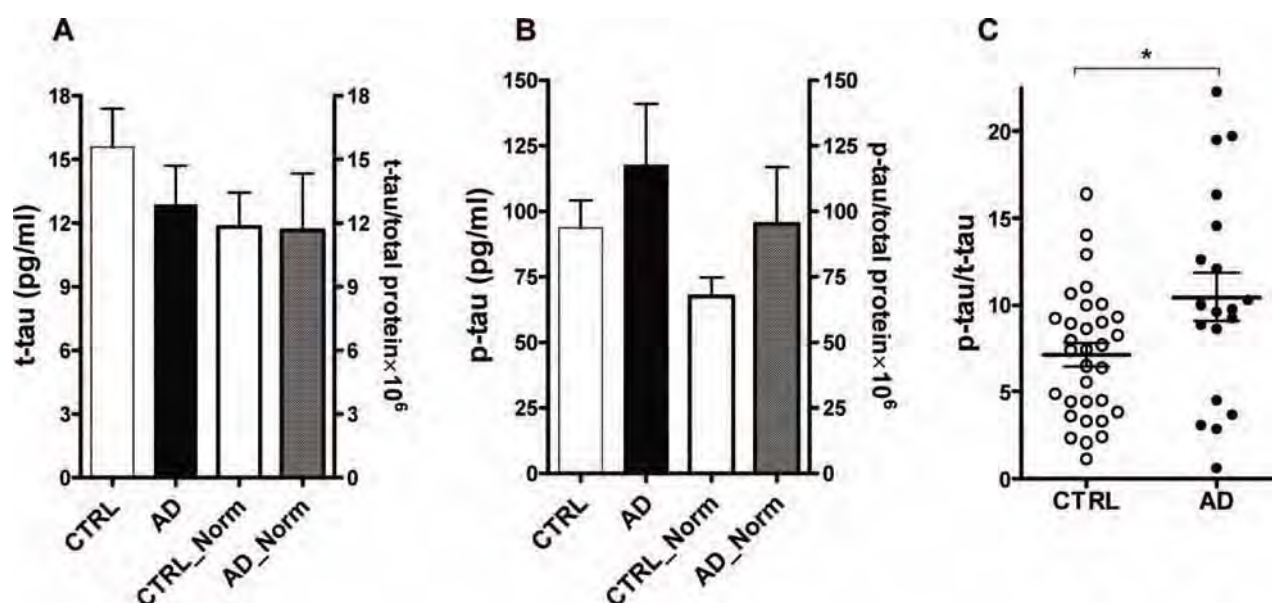
Min Shi, Yu-Ting Sui, Elaine R. Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer disease[J]. Journal of Alzheimers Disease, 2011, 27(2).

研究背景：

tau蛋白磷酸化在阿茲海默症(Alzheimer disease, AD)致病機理中具有重要作用。腦脊液(CSF)中磷酸化Tau和總Tau的升高，結合A β 42的降低是具有靈敏性的AD診斷標誌物。由於CSF的獲取相對較為困難且是侵入性取得。因此CSF對於AD的早期診斷和篩選並不是非常理想的樣本來源。

實驗設計：

以Milliplex技術定量檢測21例AD患者及38例健康對照樣本的唾液總tau蛋白(t-tau)，磷酸化 tau(p-tau)和 A β 42 濃度。



AD病人和健康對照(CTRL)樣本唾液t-tau和p-tau蛋白表現量。
(A) AD病人組t-tau蛋白表達水平低於對照組，但是在唾液t-tau蛋白水平標準化(normalizing)後區別減弱。
(B) AD病人組p-tau蛋白表達水平高於對照組、無論是否標準化(normalized)唾液t-tau水平。
(C) AD病人的p-tau/t-tau比率顯著升高。

結果與意義：

1. AD患者經磷酸化tau相對於總tau(phosphorylated tau/total tau)的比率顯著高於健康對照組。
2. 顯示唾液tau蛋白能作為AD診斷的理想標誌物，特別在疾病的早期階段，甚至在無症狀(asymptomatic)的樣本篩選中，均可為AD患者提供更大的治療空間(therapeutic window)。

HIV相關的認知損傷—腦脊髓液和血漿樣本

Amyloid Beta-42 ($A\beta$ -42), neprilysin and cytokine levels. A pilot study in patients with HIV related cognitive impairments

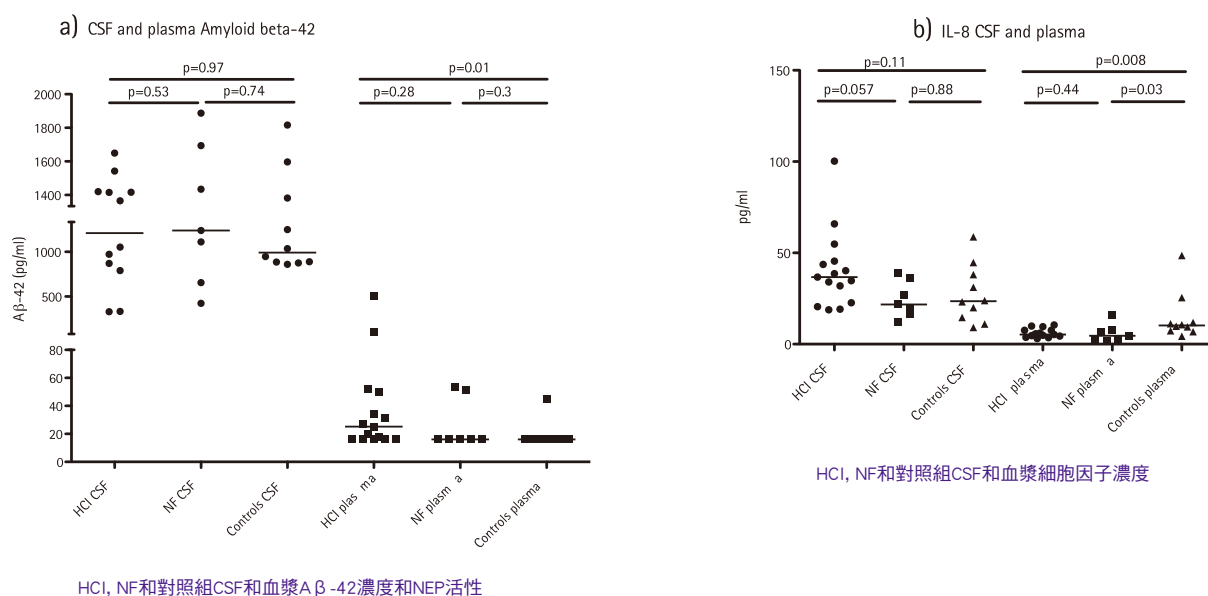
Mothapo K M, Stelma F, Janssen M, et al. Amyloid Beta-42 ($A\beta$ -42), neprilysin and cytokine levels. A pilot study in patients with HIV related cognitive impairments[J]. Journal of Neuroimmunology, 2015, 282:73-79.

研究背景：

HIV相關痴呆(HAD)與澱粉樣蛋白(amyloid-beta, $A\beta$)沉積有關。

實驗設計：

以Milliplex技術檢測32例HIV相關的認知損傷(HIV-related cognitive impairments, HCI)，22例HIV認知功能正常(normal cognitive functioning, NF)和10例非HIV對照樣本之腦脊髓液和血漿amyloid beta-42 ($A\beta$ -42), neprilysin及cytokine的表現量。



結果與意義：

1. $A\beta$ -42在HCI(67%)中表現量相對於在NF(29%)和對照組(10%)為高，相較於NF，HCI中IL-8表現量也升高，但是並沒有顯著差異。
2. 初步研究顯示腦脊液中IL-8和血漿 $A\beta$ -42可能作為HCI潛在標誌物。

● 信號通路研究

經IL5激活的嗜酸細胞，其細胞中Siglec-8介導的細胞死亡機制：ROS強化MEK/ERK激活
Mechanism of Siglec-8 - mediated cell death in IL-5 - activated eosinophils: Role for reactive oxygen species - enhanced MEK/ERK activation.

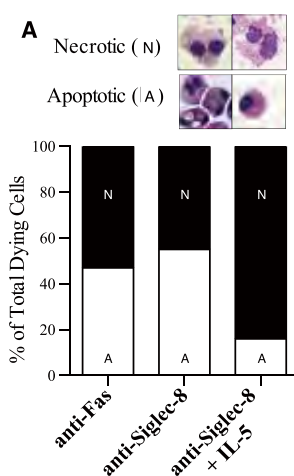
Gen K, Maha A, Bochner B S, et al. Mechanism of Siglec-8 - mediated cell death in IL-5 - activated eosinophils: Role for reactive oxygen species - enhanced MEK/ERK activation[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2013, 132(2):437 - 445.

研究背景：

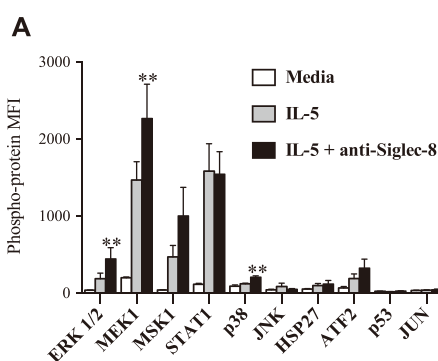
闡明Siglec-8(唾液酸結合的Ig樣凝集素)介導激活的嗜酸細胞死亡的機制。

實驗設計：

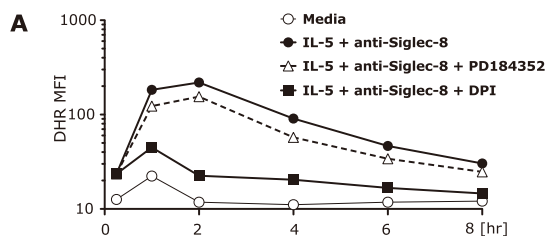
以競爭性的抗Siglec-8抗體和IL-5處理週邊血之嗜酸細胞；Milliplex技術(10 phosphoproteins related to human MAPK Kit)，流式細胞儀，Western Blot (化學發光HRP檢測試劑組和MEK1 inhibitors U0126均來自默克公司)檢測MAPK的磷酸化作用和細胞功能、以螢光檢測ROS累積。



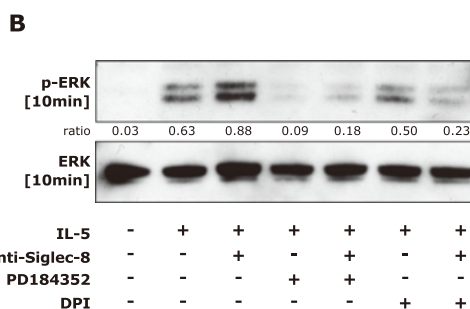
不同刺激導致凋亡或壞死的死細胞的形態學和百分率圖示



Milliplex phospho-MAPK bead 檢測嗜酸細胞
(n = 4 donors)裂解物(anti - Siglec-8/IL-5
共刺激後MEK/ERK通路表達上升)



anti - Siglec-8/IL-5共刺激的MEK/ERK上調位於ROS產物的下游。A，二氫羅丹明123 (DHR)進行細胞染色，流式細胞分析ROS 水平 B，刺激10min後，收集細胞裂解物進行Western blotting分析



結果與意義：

抗Siglec-8抗體和IL-5共刺激顯著提高細胞死亡率(壞死，而非凋亡)。共刺激情況下，細胞外ERK1/2和MEK1磷酸化被顯著提高；MEK1抑制劑阻礙共刺激誘導的死亡。ROS抑制劑能夠防止共刺激誘導的ERK磷酸化和細胞死亡的增加。進一步顯示ROS是細胞共刺激ERK激活的上游調節因子。

- 細胞治療

Milliplex 在CAR-T細胞治療中應用

Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia

Davila M L, Isabelle R, Xiuyan W, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.[J]. Science Translational Medicine, 2014, 6(224):224ra25-224ra25.

研究背景：

在腫瘤的治療中，CAR T細胞治療是當前最有效的方法之一，但是在CAR T細胞治療過程中也存在著一些副作用，細胞因子釋放綜合症(Cytokine release syndrome, CRS)是CAR-T細胞治療中最常見也是最危險，最嚴重而且可能致死的併發症，患者在輸注CAR-T細胞後，T細胞、B細胞、NK細胞等會釋放大量的炎性介質（如細胞因子和趨化因子），因而觸發急性炎症反應而誘導上皮及組織損傷，導致微血管滲漏、心衰竭甚至死亡。因此對於CAR T治療患者的細胞因子監測非常重要。

實驗設計：

研究中使用Milliplex多重因子檢測平台檢測16例B細胞急性淋巴細胞白血病(B cell acute lymphoblastic leukemia,B-ALL)患者血清中39種細胞因子的表現量，進行細胞因子釋放綜合症(CRS)評價。

Table 3. Diagnostic criteria for sCRS secondary to CAR T cells.

Criteria for sCRS

Fevers for at least three consecutive days

Two cytokine max fold changes of at least 75 or one cytokine max fold change of at least 250

At least one clinical sign of toxicity such as hypotension (requiring at least one intravenous vasoactive pressor) or,

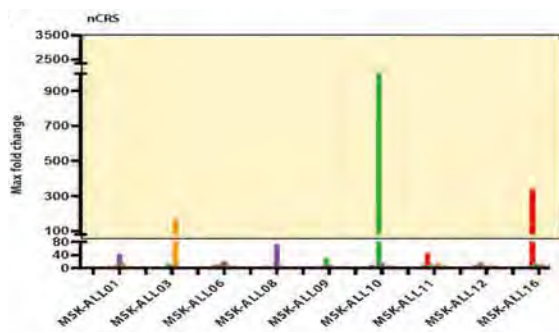
Hypoxia ($PO_2 < 90\%$) or,

Neurologic disorders (including mental status changes, obtundation, and seizures)

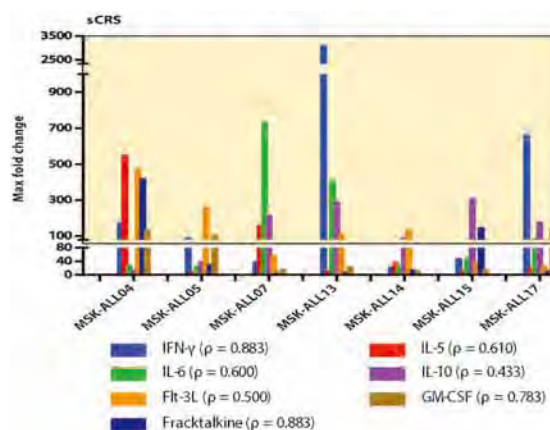
建立CRS診斷標準包括：(i)發熱至少持續3天，(ii)兩種細胞因子濃度最高值至少升高75倍或一種細胞因子濃度最高值至少升高250倍，(iii)至少出現一種毒性臨床症狀如低血壓（至少一項靜脈血管壓力），或缺氧（血氧濃度 < 90%），或神經系統症狀（包括瞳孔改變，遲鈍和癲癇發作）。

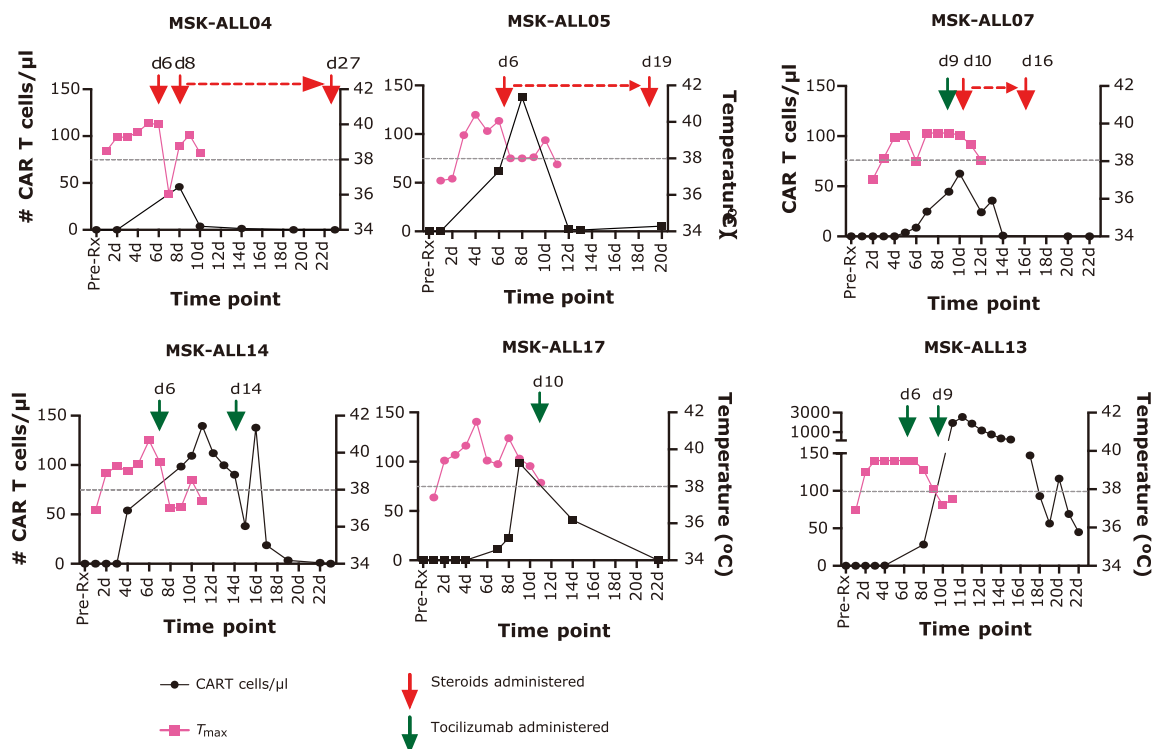
	2015					2016					2017				
	Male	Female	Total	%	Ratio	Male	Female	Total	%	Ratio	Male	Female	Total	%	Ratio
2010-14	245.41	231.80	477.21	218.37	1.22	261.37	239.72	501.09	229.72	1.13	300.34	282.87	583.21	242.06	1.23
15-19	154.37	141.20	295.57	136.00	29.40	151.12	136.34	287.46	135.86	1.38	220.8	203.6	424.4	185	1.35
20-24	80.33	72.80	153.13	69.33	1.08	78.39	70.38	148.77	69.33	1.08	112.30	101.37	213.67	94.18	1.14
25-29	80.44	72.80	153.24	69.48	1.08	78.39	70.38	148.77	69.33	1.08	112.30	101.37	213.67	94.18	1.14
30-34	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
35-39	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
40-44	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
45-49	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
50-54	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
55-59	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
60-64	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
65-69	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
70-74	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
75-79	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
80-84	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
85-89	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
90-94	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
95-99	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04
100+	125.18	114.75	239.93	109.84	1.04	121.51	110.67	232.18	109.73	1.04	164.25	152.75	317.00	136.00	1.04

39種細胞因子的檢測，發現可根據7種細胞因子在病人體內顯著升高，這些因子表現量的改變和病人的臨床症狀一致，所以能夠作為判斷CRS的嚴重程度



B) 所選擇的7種升高的炎症性細胞因子在sCRS過程中的變化倍數。
The highlighted box represents changes 75-fold and above. Correlation was assessed for pretreatment tumor burden and cytokine elevations for patients diagnosed with sCRS.





類固醇(steroids)和/或塔西單抗(tocilizumab)對CAR T細胞治療過程中出現sCRS的治療效果

Treated initial three sCRS patients with lymphotoxic high-dose steroids, >100mg daily of prednisone equivalent, rapidly reversed symptoms but concurrently ablated 19-28z CAR T cells. The IL-6R - blocking (mAb) tocilizumab may ameliorate sCRS rapid resolution of sCRS after IL-6R blockade reduced patients' fevers and sCRS symptoms within 1 to 3 days similar to steroid therapy, but not result in dampened expansion of the 19-28z CAR T cells

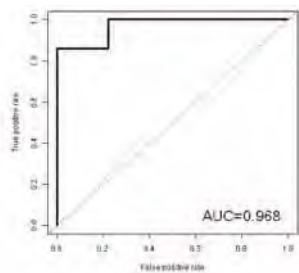


Figure S3. ROC curve for CRP.

CRP的ROC曲線：CRP $\geq$ 20mg/dL列入診斷嚴重細胞因子釋放綜合徵依據，以替代用細胞因子升高水平為依據的診斷。ROC的AUC為0.968病人CRP $\geq$ 20mg/dL具有較高的發生CRS的風險(靈敏度86%；特異性 100%)。

結果與意義：

1. CAR T細胞具有非常好的治療效果，整體完全緩解率88%。
2. 建立CRS診斷標準，發現7種顯著升高的細胞因子，可作為判斷CRS的嚴重程度。
3. CRP可作為一個標誌物用來判斷對病人CRS干預的效果。
4. IL-6受體阻斷劑塔西單抗(tocilizumab)可有效抑制CRS，類固醇藥物也可抑制CRS，但對CAR - T的療效也會造成影響，可作為tocilizumab無效的替代方案。
5. CAR-T細胞治療對急性B淋巴細胞白血病非常有效，細胞因子釋放綜合症(CRS)為其主要副作用，可通過IL-6受體阻斷劑進行輔助治療。

小M有話說

該論文作者邁克爾·薩德萊恩(Michel Sadelain)是CAR T領域最傑出的科學家之一，也是CAR細胞嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)細胞的命名者。紐約斯隆凱特林癌症紀念中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)細胞工程與基因轉移研究中心(Center for Cell Engineering and Gene Transfer)的主任，朱諾(JUNO)公司聯合創始人，針對淋巴瘤細胞白血病CAR T細胞藥物JCAR015項目負責人，JCAR015目前已獲得FDA突破性療法認證。



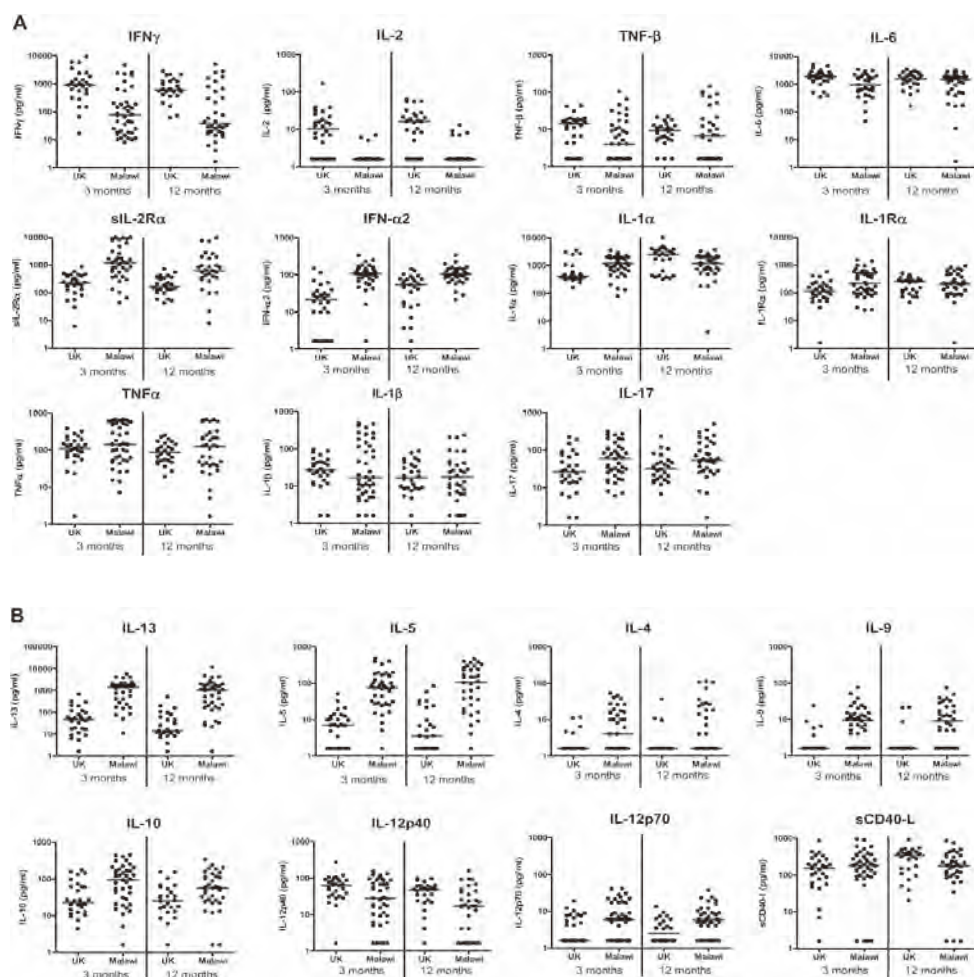
● 疫苗研究

比較英國和馬拉威(非洲)兩個國家的初生嬰兒接種卡介苗後免疫保護的差異 BCG Vaccination Induces Different Cytokine Profiles Following Infant BCG Vaccination in the UK and Malawi

BCG Vaccination Induces Different Cytokine Profiles Following Infant BCG Vaccination in the UK and Malawi. Lalor M K, Sian F, Patricia G S, et al. Journal of Infectious Diseases, 2011, 204(7): 1075 - 1085.

實驗設計：

研究表明非洲馬拉威的嬰兒接種卡介苗後，免疫效果弱於與英國的初生嬰兒。因次，採集兩個國家接種卡介苗3個月以及12個月後的嬰兒全血樣本，通過Milliplex多重因子檢測平台同時檢測血樣中的42種細胞因子，對比不同細胞因子表達水平的差異。



血清中42種不同蛋白因子的檢測：

A, Proinflammatory cytokines; B, T helper 2, regulatory, and T cell activation cytokines

結果與意義：

- 在兩個國家接種嬰兒的血清樣本中，有27種細胞因子表達不同，其中7種因子在英國接種卡介苗的嬰兒表達量較高，主要是Th1細胞相關的；20種因子在馬拉威接種嬰兒表達量較高，主要涉及不同的細胞因子種類，如促炎症因子、IL17、調節T細胞、Th2、趨化因子、生長因子相關。
- 實驗表明，馬拉威的嬰兒會對卡介苗產生免疫反應，但是細胞因子表達情況與英國嬰兒接種後不同。兩個地區的嬰兒的免疫後有可能存在兩種不同的免疫保護途徑。
- Milliplex多重因子檢測平台可以同時檢測多種細胞因子的表達水平，快速鑒定疫苗注射後的效果及免疫反應相關通路。

● 藥物研發

藥效評估

阿托伐他汀(Atorvastatin)配合吸入性倍氯米松(Beclometasone)調節吸煙性哮喘患者的發炎性痰証調節因子

Atorvastatin in combination with inhaled beclometasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma

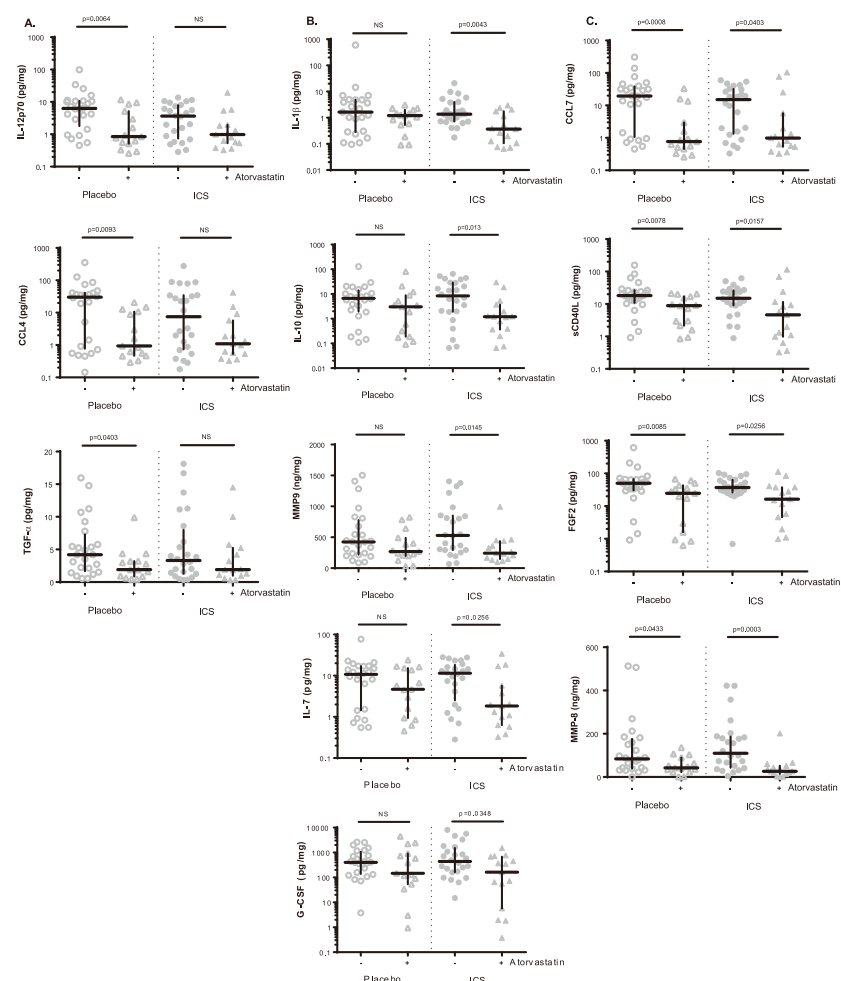
Thomson, N. C., et al. (2015). "Atorvastatin in combination with inhaled beclometasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma." *Pulm Pharmacol Ther* 31: 1-8.

研究背景：

確認僅有阿托伐他汀(Atorvastatin)或結合皮質類固醇對於唾液細胞因子，趨化因子和生長因子在哮喘發病的機理作用，及與asthma control questionnaire (ACQ)和/或asthma quality of life questionnaire (AQLQ) 評分相關性。

實驗設計：

39例患有不同程度哮喘的吸煙者唾液樣本，先比較阿托伐他汀(Atorvastatin)和安慰劑(4周)對其影響，然後再結合吸入倍氯米松(Beclometasone)(4周)一併測定。以Milliplex測定唾液上清液中的35種因子。



阿托伐他汀(Atorvastatin)治療，安慰劑，阿托伐他汀(Atorvastatin)結合吸入型倍氯米松(Beclometasone)，或單獨使用倍氯米松(Beclometasone)治療後的唾液樣本因子濃度。

結果與意義：

1. 單獨吸入倍氯米松(Beclometasone)，唾液因子濃度並不會降低。使用阿托伐他汀(Atorvastatin)和安慰劑相比，唾液中CCL7, IL-12p70, sCD40L, FGF-2, CCL4, TGF- α and MMP-8 濃度顯著降低，當結合倍氯米松(Beclometasone)，和單獨使用吸入型皮質類固醇激素相比，唾液中MMP-8, IL-1 β , IL-10, MMP-9, sCD40L, FGF-2, IL-7, G-CSF和CCL7濃度下降。使用阿托伐他汀(Atorvastatin)和吸入型皮質類固醇激素(ICS)ACQ和/或AQLQ評分的升高，並且伴隨著G-CSF, IL-7, CCL2及CXCL8的減低。
2. 在患有哮喘的吸煙群中，通過僅使用阿托伐他汀(Atorvastatin)或結合吸入倍氯米松(Beclometasone)短期治療能夠降低唾液中對吸入皮質類固醇無反應的部分細胞因子，趨化因子和生長因子的濃度。

藥物毒性評估

大環內酯類抗生素廣泛地且特定地抑制慢性阻塞性肺病痰細胞所產生的細胞因子和趨化因子

Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro

Marjanovic N, Bosnar M, Michielin F, et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro[J]. Pharmacological Research, 2011, 63(5):389-97.

研究背景：

大環內酯類抗生素具有廣泛抗炎活性對慢性阻塞性肺病(COPD)具有很好的治療效果。本研究係確認其免疫調節活性。

實驗設計：

從人體的COPD樣本分離的細胞，研究阿奇霉素(Azithromycin)，克拉霉素(Clarithromycin)，紅黴素(Erythromycin)和羅紅黴素(Roxithromycin)刺激炎症因子的產生。同時比較大環內酯類與其他3種抗炎化合物：皮質類固醇地塞米松(Dexamethasone)，PDE4抑制劑羅氟斯特(Roflumilast)和p38激酶抑制劑SB203580。

Table 3

Median concentrations with IQR (pg/ml) of inflammatory mediators spontaneously generated during an overnight incubation of cells isolated from COPD patients (N = 60).

Analyte	Median (IQR)	Analyte	Median (IQR)
IL-1 α	80 (56-137)	CCL20	495 (202-1647)
IL-1 β	449 (171-814)	CCL22	150 (85-396)
IL-1ra	5305 (3152-7234)	CXCL1	4082 (1554-9210)
IL-6	10899 (4219-23528)	CXCL5	672 (221-2391)
IL-10	193 (77-721)	CXCL8	21199 (14085-54986)
TNF- α	533 (128-1245)	CXCL10	212 (82-551)
CCL2	168 (68-408)	G-CSF	1269 (559-2438)
CCL3	6306 (1846-10576)	GM-CSF	384 (204-943)
CCL5	157 (44-402)	PAI-1	30 (22-47)

COPD病人(N= 60)分離的細胞過夜培養自發產生的炎症介質的濃度
(Median concentrations with IQR, pg/ml)

Table 4

Summary profile of inhibitory effects (according to LSD test at 5%) of azithromycin (AZM), clarithromycin (CAM), erythromycin (ERM), roxithromycin (RXM) at 50 μ M or dexamethasone (DEX), roflumilast (ROF) and SB203580 (SB) at 1 μ M on spontaneous production of inflammatory mediators from COPD sputum cells.

Analyte	AZM	CAM	ERM	RXM	DEX	ROF	SB
IL-1 α	+	+	0	+	+	NT	NT
IL-1 β	++	++	0	++	+	+	+
IL-6	+	++	0	++	++	-	+
IL-10	+	++	0	++	+	NT	NT
TNF- α	+	++	0	++	+	+	+
CCL3	+	++	0	++	+	+	+
CCL5	+	++	0	++	+	+	+
CCL20	+	+	+	+	0	-	+
CCL22	+	+	0	+	0	0	0
CXCL1	+	+	0	+	+	0	+
CXCL5	+	++	0	++	-	-	+
CXCL8	+	+	0	+	+	0	+
G-CSF	+	++	0	++	0	0	0
GM-CSF	+	++	0	0	++	+	++
PAI-1	+	+	0	+	-	NT	NT

++: statistically significant inhibition $\geq$ 50%; +: statistically significant inhibition < 50%; -: statistically significant increase; 0: no statistically significant effect; NT = not tested.

COPD病人唾液細胞中，50 μ M阿奇霉素(AZM)，克拉霉素(CAM)，紅黴素(ERM)，羅紅黴素(RXM) 或1 μ M地塞米松(DEX)，羅氟斯特 (ROF) 和SB203580 (SB) 對炎症介質自發產生的抑制作用(LSD test at 5%)。

結果與意義：

- 3種大環內酯類藥物(阿奇霉素，克拉霉素和羅紅黴素)的作用下，IL-1 β ，IL-6，IL-10，TNF- α ，CCL3，CCL5，CCL20，CCL22，CXCL1，CXCL5和G-CSF濃度釋放具有顯著的降低。輕微抑制IL-1，CXCL8，GM-CSF和PAI-1的產生。紅黴素具有較弱的活性。定性與定量檢測顯示大環內酯類和其他化合物相比具有更確定的免疫調節效應，特別對趨化因子(CCL3，CCL5，CCL20，CCL22和CXCL5)，IL-1，G-CSF 和 PAI-1的釋放。
- 免疫調節因子的調節能進一步明確大環內酯類在COPD抗炎活性中的生物標誌物。

● 婦產科研究

懷孕與非懷孕婦女子宮頸陰道分泌物免疫調節因子比較

Immunomodulatory factors in cervicovaginal secretions from pregnant and non-pregnant women: a cross-sectional study

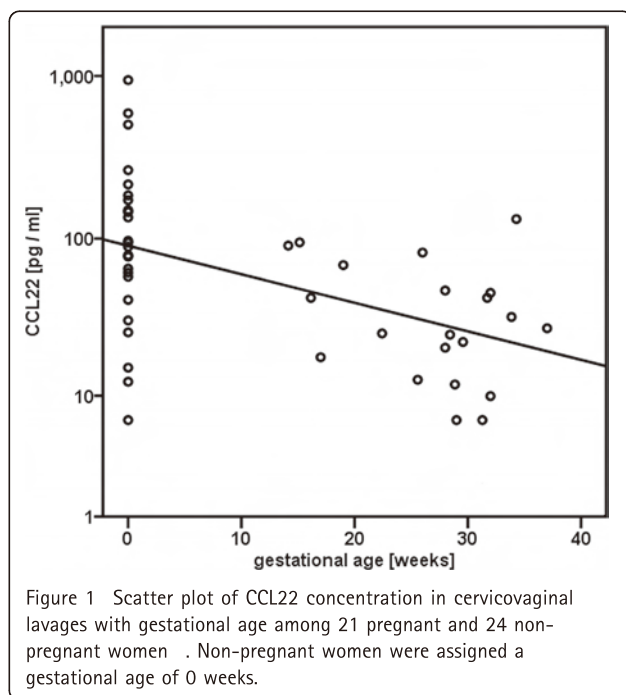
Immunomodulatory factors in cervicovaginal secretions from pregnant and non-pregnant women: a cross-sectional study. Walter J, Fraga L, Orin M J, et al. BMC Infectious Diseases, 2011, 11 (4):1-7.

研究背景：

孕婦由於未知原因會增加HIV感染風險。而黏膜免疫在HIV發病機理中的作用並不清楚。

實驗設計：

用Milliplex多重因子技術檢測21例懷孕女性和24例非懷孕健康女性子宮頸陰道灌洗液(cervicovaginal lavages,CVL)中39種免疫調節因子的濃度。發現懷孕與非懷孕婦女陰道分泌物中免疫調節因子區別，指導後續研究。



21例懷孕和24例非懷孕女性子宮頸陰道CCL22濃度的散點圖。

實驗設計：

1. 26種免疫調節因子在至少一半數量的子宮頸陰道灌洗液(CVL)樣本中被檢測到。孕婦CVL樣本中CCL22濃度比非孕婦低3倍 (29.6 pg/ml versus 89.7 pg/ml)。CVL中CCL22的濃度與胎齡負相關，與年齡正相關。
2. 懷孕和CCL22濃度降低相關。CCL22在HIV傳播中的作用需要進一步實驗研究。
3. Milliplex多重因子檢測平台可以同時檢測幾十種免疫調節因子，快速發現孕婦和非孕婦免疫調節因子表達水平的差異。指示和HIV傳播可能相關的因子。

● 五官科和皮膚科

眼科疾病研究：

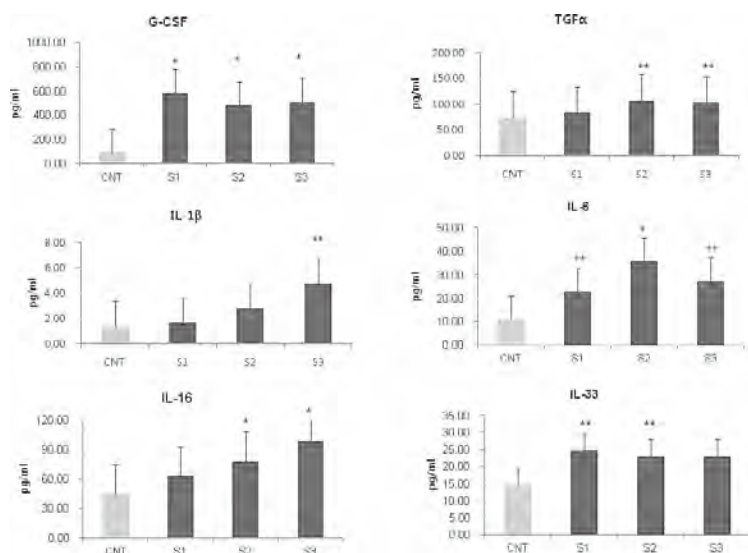
乾眼症患者淚液中細胞因子和趨化因子表達高低與臨床症狀相關性分析

Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease

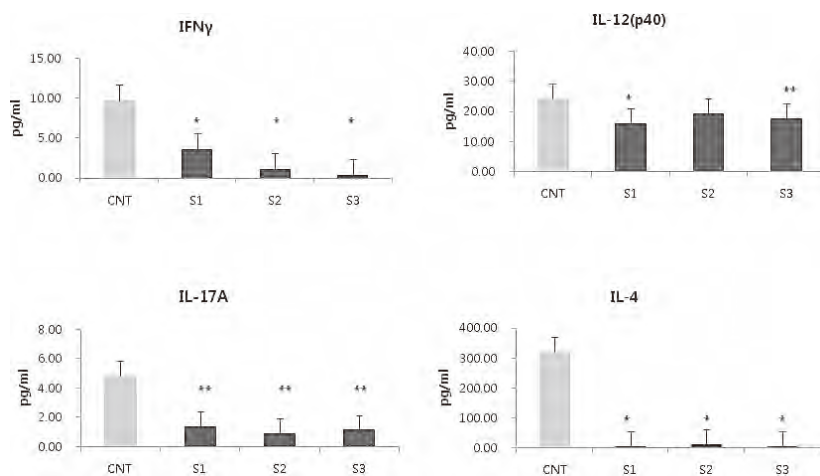
Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. Na K S, Mok J W, Kim J Y, et al. [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53(9):5443-50.

實驗設計：

將133例病人和70例健康人群，根據乾眼症(dry eye disease)發病程度分為4組，用Milliplex多因子檢測平台對淚液中的細胞因子/趨化因子進行檢測。



不同程度的乾眼病人和對照組淚液細胞因子表達水平。乾眼病人的IL-1b, IL-6, IL-16, IL-33, TGF α 和G-CSF表達水平顯著升高。



不同程度的乾眼病人淚液細胞因子IL-12 (p40), IFN-c, IL-17A和IL-4的表達水平與對照組相比顯著降低。

結果與意義：

- 乾眼症患者群IL-1b, IL-6, IL-16, IL-33, G-CSF, TGF-a, Fractalkine, MCP-1, MIP-1d, ENA-78, sIL-1RI, sgp 130, sIL-6R, sEGFR, sTNFR2細胞因子顯著升高，與乾眼症臨床嚴重性顯著相關。
- 乾眼症患者群淚液中15種細胞因子升高，4種細胞因子降低。
- IL-6 和 IL-1 b水平的升高是乾眼症病人最早期的表現。
- 通過多重因子聯合檢測快速鑒定乾眼症，提高了鑒定的及時性和準確性。

皮膚科疾病

高通量分析酒渣鼻患者淚液和血清中炎症因子之表現量

Determination of Tear and Serum Inflammatory Cytokines in Patients with Rosacea Using Multiplex Bead Technology

Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. Na K S, Mok J W, Kim J Y, et al. [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53 (9):5443-50. Determination of Tear and Serum Inflammatory Cytokines in Patients with Rosacea Using Multiplex Bead Technology. Pinar T Y, Nilgun A, Banu B, et al. Ocular Immunology & Inflammation, 2013, 21(5):351-359.

實驗設計：

用Milliplex多重因子技術檢測12例酒渣鼻未併發眼病患者，20例酒渣鼻併發眼病患者以及22例健康群體之淚液與血清中IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 α , EGF和VEGF的表現量。

TABLE 2. Comparison of tear cytokine levels in rosacea patients with and without ocular involvement and control subjects.

		Rosacea patients without ocular involvement (group 1)	Rosacea patients with ocular involvement (group 2)	Healthy subjects (group 3)	p
IL-1 α (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	34.84 $\pm$ 94.02 0 (0-327.49)	9.88 $\pm$ 23.04 0 (0-72.08)	66.27 $\pm$ 126.02 0 (0-413.11)	NS α, β, δ
IL-6 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	12.72 $\pm$ 19.12 0 (0-48.29)	13.67 $\pm$ 27.36 0 (0-105.37)	24.15 $\pm$ 25.92 16.90 (0-66.53)	NS α, β, δ
IL-8 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	426.63 $\pm$ 508.33 227.56 (86.07-1872.27)	277.80 $\pm$ 301.90 211.63 (43.55-1398.80)	275.47 $\pm$ 296.21 213.12 (45.31-1474.98)	NS α, β, δ
IL-10 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	49.51 $\pm$ 38.33 35.78 (0-135.87)	38.36 $\pm$ 40.94 26.25 (0-150.55)	86.48 $\pm$ 36.85 75.96 (35.78-192.56)	0.008 ^{ns} 0.001 ^{β} NS δ
MCP-1 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	516.83 $\pm$ 796.76 238.11 (49.15-2803.83)	431.63 $\pm$ 380.60 259.05 (95.38-1551.40)	489.62 $\pm$ 670.97 262.14 (51.40-2427.76)	NS α, β, δ
MIP-1 α (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	10.34 $\pm$ 24.22 0 (0-66.44)	26.69 $\pm$ 76.14 0 (0-311.56)	61.72 $\pm$ 168.19 0 (0-782.57)	NS α, β, δ
VEGF (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	466.72 $\pm$ 166.65 427.29 (270.88-785.09)	339.20 $\pm$ 94.95 348.32 (180.38-556.59)	524.88 $\pm$ 192.39 480.12 (242.50-1069.44)	0.025 ^{ns} 0.001 ^{β} NS δ
EGF (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	800.93 $\pm$ 385.55 795.44 (297.53-1382.66)	727.12 $\pm$ 352.74 706.94 (159.64-1414.10)	814.23 $\pm$ 567.15 758.05 (204.66-2710.83)	NS α, β, δ

不同酒渣鼻患者（是否併發眼部病變）和對照組樣本中的淚液細胞因子表現量的比較

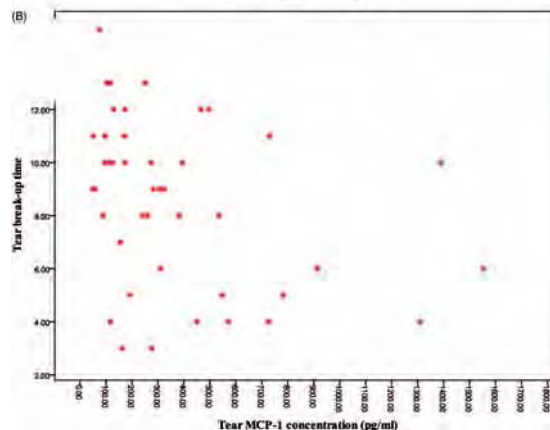
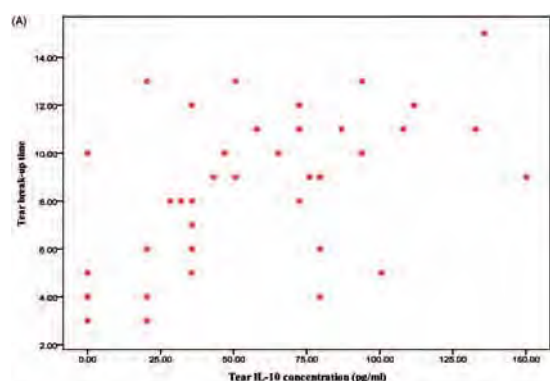
TABLE 3. Comparison of serum cytokine levels in rosacea patients with and without ocular involvement and control subjects.

		Rosacea patients without ocular involvement (group 1)	Rosacea patients with ocular involvement (group 2)	Control subjects (group 3)	p
IL-1 α (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	15.31 $\pm$ 14.69 12.39 (0-49.01)	27.12 $\pm$ 51.11 9.42 (0-215.86)	21.64 $\pm$ 20.92 17.49 (0-57.53)	NS α, β, δ
IL-6 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	6.19 $\pm$ 5.73 5.46 (0-17.35)	7.30 $\pm$ 14.34 2.81 (0-51.86)	5.92 $\pm$ 6.57 3.90 (0-23.96)	NS α, β, δ
IL-8 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	5.20 $\pm$ 7.86 3.06 (0-24.81)	2.36 $\pm$ 5.55 0 (0-19.30)	6.56 $\pm$ 10.35 3.98 (0-46.84)	.004 ^{β} NS α, δ
IL-10 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	82.53 $\pm$ 87.79 48.20 (2.36-306.80)	54.63 $\pm$ 54.04 40.04 (0-207.82)	83.02 $\pm$ 59.59 97.36 (8.18-192.52)	NS α, β, δ
MCP-1 (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	100.95 $\pm$ 78.88 67.17 (27.31-288.03)	64.82 $\pm$ 24.14 64.71 (31.76-116.74)	86.44 $\pm$ 60.50 65.33 (22.33-230.61)	NS α, β, δ
MIP-1 α (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	17.71 $\pm$ 15.12 16.89 (0-43.33)	13.13 $\pm$ 22.21 8.24 (0-94.43)	18.73 $\pm$ 14.27 15.38 (0-42.86)	NS α, β, δ
VEGF (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	107.55 $\pm$ 59.55 99.76 (21.13-227.50)	64.71 $\pm$ 65.51 42.17 (0-240.19)	83.84 $\pm$ 65.64 67.4 (10.66-302.90)	NS α, β, δ
EGF (pg/mL)	Mean $\pm$ SD Median (Range)	63.89 $\pm$ 66.58 37.38 (0-234.85)	65.77 $\pm$ 142.71 31.49 (0-629.77)	35.15 $\pm$ 32.91 26.17 (0-150.56)	NS α, β, δ

不同酒渣鼻病人(是否併發眼部病變)和對照組樣本的血清細胞因子表現量的比較

結果與意義：

1. 患者的淚液中IL-10和VEGF表現量顯著低於健康群體；未併發眼病的酒渣鼻患者血清中IL-8水平顯著低於併發眼病組。
2. 淚膜破裂時間(Tear breakup time)與IL-10呈正顯著相關，與MCP-1呈負相關。
3. 淚液IL-10(抗炎因子)水平降低導致炎性視角面(ocular surface environment)，加劇炎症。後續增加併發眼病的樣本量確定細胞因子的作用。



(A)眼淚IL-10濃度和淚膜破裂時間(tear breakup time)的相關性。
(B)眼淚MCP-1濃度和淚膜破裂時間(tear breakup time)的相關性。

● 系統醫學

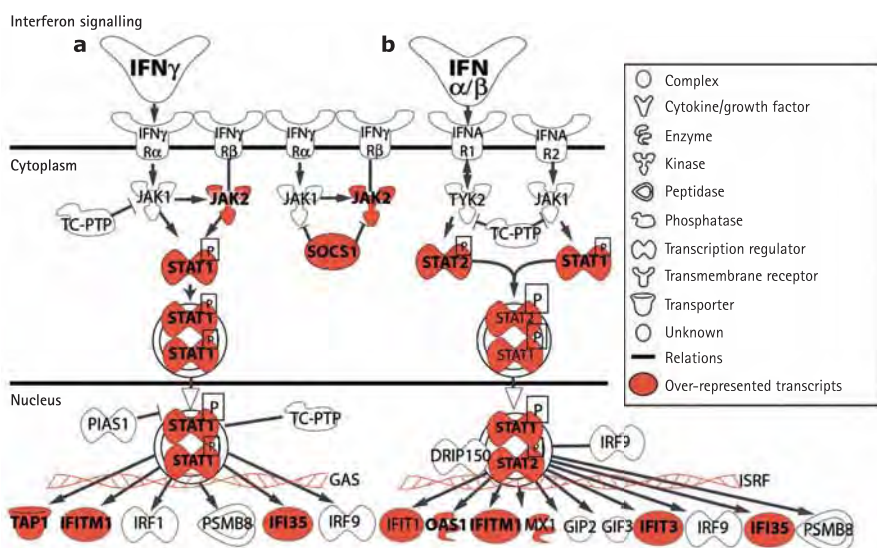
系統生物學方法被用來比較患有活性和休眠結核的患者與健康對照組所表達基因的轉錄圖譜。

An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis

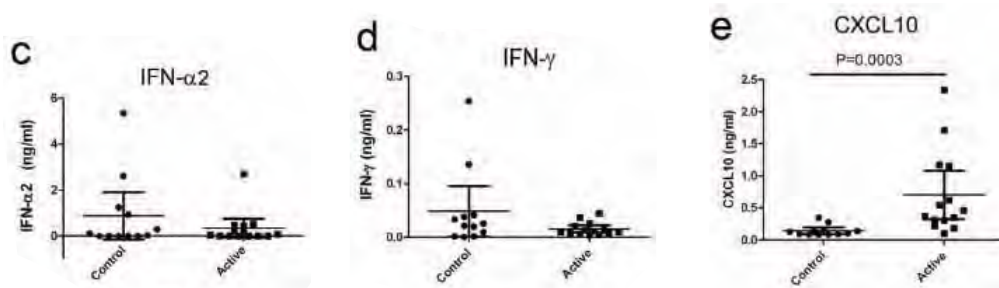
Berry M P R, Graham C M, McNab F W, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis[J]. Nature, 2010, 466(7309): 973-977.

實驗設計：

Milliplex技術檢測血清樣本的63種細胞因子(cytokines)，趨化因子(chemokines)，可溶性受體(soluble receptors)，生長因子(growth factors)，粘附分子(adhesion molecules)和急性期蛋白(acute phase proteins)的表達水平，檢測因子包括MMP-9, CRP, serum amyloid A, EGF, eotaxin, FGF-2, Flt-3 ligand, fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO, IFN- α 2, IFN- γ , IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1a, IL-1b, IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, CXCL10 (IP10), MCP-1, MCP-3, MIP-1 a, MIP-1b, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, soluble CD40 ligand, soluble IL-2RA, TGF- α , TNF- α , VEGF, MIF, soluble Fas, soluble Fas ligand, tPAI-1, soluble ICAM-1, soluble VCAM-1, soluble CD30, soluble gp130, soluble IL-1RII, soluble IL-6R, soluble RAGE, soluble TNF-RI, soluble TNF-RII, IL-16, TGF-b1, TGF-b2 and TGF-b3.



Interferon-inducible gene expression in active TB.



IFN inducible gene expression is dominant in the TB transcriptional signature.

c, Milliplex技術檢測12例健康對照和13例active TB病人的interferon- α 2, and d, IFN- γ and e, CXCL10 (IP10)的血清水平。

結果與意義：

1. 篩選出血液中393種肺結核病的轉錄物。
2. 鑒定出86種肺結核標誌物以和其它感染疾病進行區分。

Milliplex在健康群體中之應用

Milliplex 技術對於健康群體和老年群體血清中細胞因子檢測

Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays

Kim, H. O., et al. (2011). "Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays." J Transl Med 9: 113.

研究背景：

脂代謝和細胞因子是免疫細胞功能和分化的關鍵因子，這些因子的失調與多種疾病相關。

實驗設計：

Milliplex技術檢測55例(年齡高於65歲)和55例(年齡低於45歲)健康群體血清中22種細胞因子的表現量。

Table 1. Correlation between age and serum cytokine concentration.

	Day 0			Day 7		
	ρ	R^2	p value	ρ	R^2	p value
PDGF-BB	0.05	4.84E-05	0.934	-0.08	5.33E-03	0.385
IL-1b	-0.16	2.10E-02	0.083	-0.21	2.64E-02	0.052
IL-1R α	0.03	3.81E-04	0.816	0.007	1.03E-04	0.904
IL-2	not applicable			not applicable		
IL-4	0.12	7.92E-03	0.289	0.07	1.64E-03	0.630
IL-5	-0.01	2.33E-03	0.565	-0.008	2.96E-03	0.517
IL-6	-0.07	4.56E-03	0.421	-0.18	1.72E-02	0.117
IL-7	0.006	6.74E-05	0.922	0.01	1.46E-05	0.964
IL-8	0.05	6.78E-05	0.922	0.04	9.16E-03	0.254
IL-9	-0.01	5.04E-03	0.398	-0.13	3.04E-03	0.512
IL-10	-0.06	3.11E-02	0.334	-0.2	2.53E-04	0.850
IL-12p70	0.08	1.45E-05	0.964	0.007	2.58E-03	0.546
IL-13	0.07	2.28E-02	0.071	0.04	2.44E-03	0.557
IL-15	not applicable			not applicable		
IL-17	0.08	2.11E-03	0.585	-0.02	5.45E-04	0.781
Eotaxin	0.2	4.05E-02	0.0156*	0.17	3.62E-02	0.0224*
FGF-b	-0.23	2.61E-02	0.053	-0.27	3.73E-02	0.070
G-CSF	0.08	1.19E-03	0.681	-0.03	1.26E-03	0.673
GM-CSF	not applicable			not applicable		
IFN- γ	0.01	7.31E-03	0.308	0.01	9.25E-03	0.252
IP-10	0.05	4.96E-04	0.791	-0.12	5.02E-03	0.399
MCP-1	-0.17	2.94E-02	0.0399*	-0.25	3.63E-02	0.0223*
MIP-1 α	-0.16	2.40E-02	0.064	-0.23	3.63E-02	0.062
MIP-1 β	-0.06	1.42E-02	0.155	-0.21	3.51E-02	0.125
RANTES	0.1	2.37E-03	0.562	0.08	7.63E-04	0.742
TNF- α	-0.18	1.92E-02	0.098	-0.3	3.99E-02	0.106
VEGF	0.05	1.50E-03	0.645	-0.03	9.02E-04	0.721

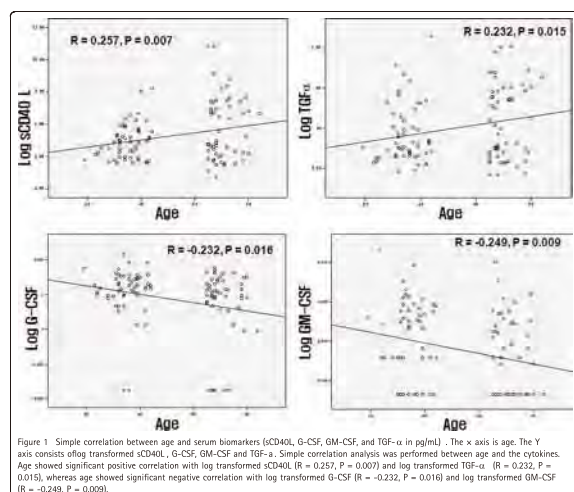
Pvalue with * are significant (P<0.05)

In bold are highlighted spearman correlation that are different between Day 0 and Day 7

Results shown are ρ , R^2 values and p values calculated from Spearman correlation and linear regression for both Day 0 and Day 7.

doi: 10.1371/journal.pone.0076091.t001

不同年齡樣本群體的免疫細胞因子平均基礎臨床值



年齡和血清標誌物(sCD40L, G-CSF, GM-CSF和TGF- α in pg/mL)的相關性

結果與意義：

1. 老年群體sCD40L和TGF- α 細胞因子水平顯著升高，老年人G-CSF, GM-CSF和MCP-1細胞因子表現量顯著降低。
2. 集中檢測年齡相關顯著變化的細胞因子及其他血清標誌物及他們在年齡相關疾病形成中的潛在作用。

小M有話說

使用Milliplex技術不僅能夠對不同類型的疾病樣本進行檢測，同樣選擇健康群體樣本也可以進行分析，本研究針對不同年齡層為健康群體血清細胞因子表現量的分析，對於一些疾病的進展具有潛在預測價值，能夠作為疾病進展研究的血清標誌物。

建立正常群體免疫炎症因子的參考值

Baseline Levels and Temporal Stability of 27 Multiplexed Serum Cytokine Concentrations in Healthy Subjects

Biancotto, A., et al. (2013). "Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects." *PLoS One* 8(12): e76091.

研究背景：

細胞因子是檢測免疫系統重要的標誌物。

實驗設計：

Milliplex技術檢測144例健康群體血清樣本27種細胞因子表達水平。

Figure 1

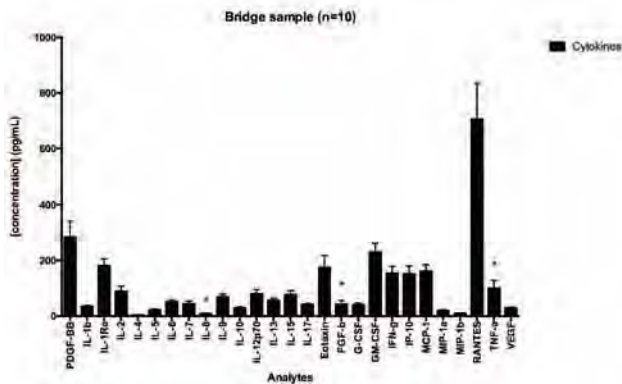


Figure 1. Cytokine concentrations in bridge sample. Results show mean concentrations of analytes for the bridge sample assayed in 10 plates with the bars representing the standard errors of the mean.

bridge樣本細胞因子濃度

Figure 2

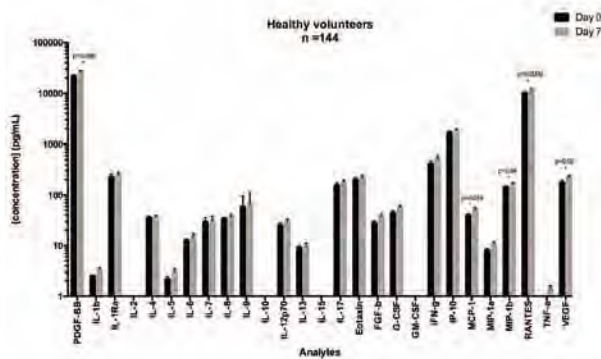


Figure 2. Mean concentrations for cytokines in serum samples at Day 0 and Day 7. Serum cytokine concentrations were measured on matched samples at Day 0 and Day 7. Paired T-tests were performed to measure the significance of the difference of the mean between Day 0 and Day 7. Cytokines for which %CV is higher than 20% are shown with ***.

第0天和第7天血清樣本的平均細胞因子濃度

Figure 3

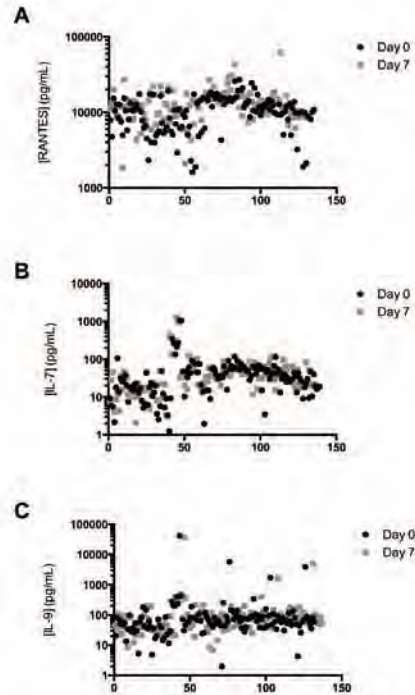


Figure 3. Concentrations for three cytokines in serum specimens measured at Day 0 and Day 7 for all 144 healthy volunteers. Serum cytokine concentrations were measured on samples at day 0 and day 7. Each data point corresponds to a matched measurement at Day 0 (black circle) and Day 7 (black square). These plots demonstrate 3 of the 27 analytes and display RANTES (A), IL-7 (B), IL-9 (C) concentrations.

144例健康血清樣本在第0天和第7天的3種細胞因子濃度

結果與意義：

1. 選擇兩個時間點(第0天和第7天)進行分析,顯示3種細胞因子(IL-2, IL-15和GM-CSF)低於檢測下限, 5種細胞因子(RANTES, MCP-1, VEGF, MIP-1 β 和PDGF-BB)血清濃度在第0天和第7天具有顯著性區別。
2. 提供正常人血清樣本中細胞因子的濃度能夠作為檢測基線或標準。

小M有話說

當前多種疾病，包括自身免疫性，過敏性，腫瘤，心血管疾病，糖尿病，退化性疾病，感染性疾病等均認為和免疫與炎症反應具有密切關係。目前已建立了正常群體的生化和生理指標參考值，能夠對於一些疾病進行很好的預測。如果進一步對正常群體進行免疫指標的大量檢測建立健康群體免疫蛋白因子參考值也是具有非常重要的意義和價值，能夠對當前多種重要疾病尤其是慢性病和老年病第0天和第7天血清樣本的平均細胞因子濃度在的預測價值。而Milliplex高通量多蛋白因子分析技術中每例樣本僅需微量體積便能獲得多達40種免疫指標數值，在建立正常群體免疫指標參考值的方面具有非常明顯的優勢和應用價值。

文獻列表

作者 author	文章題目 title	期刊 journal	影響因子IF	關鍵字 key words	學科/科室	試劑組 kit
Ravimohan, S., et al.	Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study.	Lancet Infect Dis 15(4): 429-438.	22.433	HIV, TB結核病	病原：傳染病 HIV, TB 結核	
Hong M, Sandalova E, Low D, et al.	Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers[J].	Nature communications, 2015, 6: 6588	11.47	HBV 感染的母親	病原/免疫/傳染病	HCYTOMAG-63K
Hao X P, Lucero C M, Turkbey B, et al.	Experimental colitis in SIV-uninfected rhesus macaques recapitulates important features of pathogenic SIV infection[J].	Nature communications, 2015, 6:8020	11.47	細胞因子試劑組	病原：SIV 非人靈長類	PRCYTOMAG-40K
Pegu A, Asokan M, Wu L, et al.	Activation and lysis of human CD4 cells latently infected with HIV-1[J].	Nature communications, 2015, 6:8447	11.47	細胞因子試劑組	病原：SIV 非人靈長類	PRCYTOMAG-41K
Lai R P J, Meintjes G, Wilkinson K A, et al.	HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling[J].	Nature communications, 2015, 6: 8451	11.47	HIV 結核 TLR	病原：病毒細菌（傳染病）	HCYTOMAG-62K
Berry MP, O'Garra A., et al	An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis.	Nature. 2010; 466(7309):973-7	41.456	系統醫學/結核桿菌	病原：細菌（傳染病）	Human Cytokine Panel Publications, Human CVD Panel
Ndhlovu ZM, Kaufmann DE., et al.	High-dimensional immunomonitoring models of HIV-1-specific CD8 T-cell responses accurately identify subjects achieving spontaneous viral control.	Blood. 2013; 121(5):801-11.	10.452	HIV（病原-傳染病）	病原：病毒（傳染病）	High Sensitivity Human Cytokine Milliplex
Samstein R M, Josefowicz S Z, Aaron A, et al.	Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict.[J].	Cell, 2012, 150(1):29-38.	32.242			
Mahabeshwar G, Kawana-mi D, Sharma N, et al.	The Myeloid Transcription Factor KLF2 Regulates the Host Response to Polymicrobial Infection and Endotoxic Shock[J].	Immunity, 2011,	21.561	小鼠，細胞因子	免疫：先天性免疫	
Pestal K, Funk C C, Snyder J M, et al.	Isoforms of RNA-Editing Enzyme ADAR1 Independently Control Nucleic Acid Sensor MDA5-Driven Autoimmunity and Multi-organ Development[J].	34(5):715-728. Immunity, 2015, 43(5): 933-944.	21.56	自身免疫，器官發育	發育/免疫	MCYTOMAG-72K
Zaiss M M, Rapin A, Lebon L, et al.	The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation[J].	Immunity,	21.56	細胞因子試劑盒，小鼠	過敏性疾病	MCYTOMAG-71K
Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al.	Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis[J].	2015.43:998-1010 Immunity, 2015, 42(4):	21.56	過敏性皮膚炎，細胞因子	過敏性疾病：過敏性皮膚炎	MCYTOMAG-73K
Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LA, Teague WG.	The molecular phenotype of severe asthma in children.	756-766. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(4):851-857.e18.	11.476	哮喘	過敏：過敏專科	High Sensitivity Human Cytokine Milliplex
Fitzpatrick A M, Melinda H, Fernando H, et al.	The molecular phenotype of severe asthma in children[J].	Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2010,	11.476	支氣管肺泡灌洗液，肺泡巨噬細胞裂解液	過敏性疾病：哮喘，兒童	
Kearley J, Silver J S, Sanden C, et al.	Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection[J].	125(4):851-857.e18. Immunity, 2015, 42(3): 566-579.	21.56	細胞因子試劑組	免疫：香煙（公衛）	HCYTOMAG-60K
Laidlaw B J, Cui W, Amezcua R A, et al.	Production of IL-10 by CD4+ regulatory T cells during the resolution of infection promotes the maturation of memory CD8+ T cells[J].	Nature immunology, 2015,	20.004	CD4, CD8, IL-10	免疫：Treg 細胞	MCYTOMAG-74K
Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, et al.	The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells[J].	16(8): 871-879. Nature immunology, 2015.	20.004	脂肪組織，小鼠	免疫：Treg 細胞	MCYTOMAG-75K
Brentjens R J, Rivière I, Park J H, et al.	Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias[J].	Blood, 2011, 118(18):4817-4828.	10.452	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Pegram H J, Lee J C, Hayman E G, et al.	Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning[J].	Blood, 2012, 119(18):	10.452	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al.	Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes[J].	4133-4141. Nature medicine, 2015,	27.363	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Brentjens R J, Davila M L, Isabelle R, et al. .	CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia.[J].	21(5): 524-529. Science Translational Medicine, 2013,	15.843	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Davila M L, Isabelle R, Xiuyan W, et al.	Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.[J].	5(177):638-643 Science Translational Medicine, 2014,	15.843	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Chmielewski M, Hahn O, Rappi G, et al.	T cells that target carcinoembryonic antigen eradicate orthotopic pancreatic carcinomas without inducing autoimmune colitis in mice[J].	6(224):224ra25-224ra25. Gastroenterology, 2012,	16.716	細胞治療	腫瘤免疫：細胞治療	
Hye A, Lovestone S., et al.	Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease.	143(4): 1095-1107. e2. Alzheimers Dement. 2014; 10(6):799-807.e2	12.407	前驅症狀	神經：前驅症狀	Human Kidney Injury Panel, Human Neurodegenerative
Ghamari-Langroudi M, Digby G J, Sebag J A, et al.	G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7. 1 in hypothalamic neurons[J].	Nature, 2015. 520: 94-98	41.456	代謝類試劑組	神經	Panel Publications MMHMAG-44K
Roper L K, Briguglio J S, Evans C S, et al.	Sex-specific regulation of follicle-stimulating hormone secretion by synaptotagmin 9[J].	Nature communications, 2015, 6:8645	11.47	代謝類試劑組	神經：腦下垂體前葉，卵泡刺激素	MMHMAG-45K

作者 author	文章題目 title	期刊 journal	影響因子IF	關鍵詞 key words	學科/科室	試劑盒 kit
Monteiro-Sepulveda M, Touch S, Mendes-Sá C, et al.	Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling[J].	Cell metabolism, 2015, 22(1): 113-124.	17.565	腸上皮細胞	代謝/內科/內分泌	HTH17MAG-14K
Hall K D, Bemis T, Brychta R, et al.	Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity[J].	Cell metabolism, 2015, 22(3): 427-436.	17.565	代謝類試劑組	肥胖/代謝	HMMHMAG-34K
Dalmas E, Toubal A, Alzaid F, et al.	Irf5 deficiency in macrophages promotes beneficial adipose tissue expansion and insulin sensitivity during obesity[J].	Nature medicine, 2015, 21: 610-618.	27.363	肥胖，小鼠模型	肥胖/代謝	MCYTOMAG-70K
Julian Carretero, William Y. Kim, et al.	Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for Lkb1-deficient metastatic lung tumors.	Cancer Cell. 2010;17(6):547-59.	23.523	肺癌	信號通路：肺癌	
Gen K, Maha A, Bochner B S, et al.	Mechanism of Siglec-8-mediated cell death in IL-5-activated eosinophils: Role for reactive oxygen species-enhanced MEK/ERK activation[J].	Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2013, 132(2):437-445.	11.476	信號通路，磷酸化作用	信號通路，細胞死亡	
Ariës IM, Jerchel IS, van den Dungen RE, van den Berk LC, Boer JM, Horstmann MA, Escherich G, Pieters R, den Boer ML.	EMP1, a Novel Poor Prognostic Factor In Pediatric Leukemia Regulates Prednisolone Resistance, Cellular Proliferation, Migration and Adhesion	Blood 2013; 122(21): 616	10.452	小兒白血病，細胞遷移，粘附	信號通路：腫瘤，小兒白血病	
Miethke AG, Saxena V, Shivakumar P, Sabla GE, Simmons J, Chougnet CA.	Post-natal paucity of regulatory T cells and control of NK cell activation in experimental biliary atresia.	J Hepatol. 2010; 52(5):718-26.	11.336	肝臟病	消化	Human Cytokine Panel
Lu W, You R, Yuan X, et al.	The microRNA miR-22 inhibits the histone deacetylase HDAC4 to promote TH17 cell-dependent emphysema[J].	Nature immunology, 2015.16:1185-1194	20.004	肺氣腫	消化內科：呼吸科，肺氣腫	HCYTOMAG-61K
Hanrahan EO, Lin HY, Kim ES, Yan S, Du DZ, McKee KS, Tran HT, Lee JJ, Ryan AJ, Langmuir P, Johnson BE, Heymach JV.	Distinct patterns of cytokine and angiogenic factor modulation and markers of benefit for vandetanib and/or chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer.	J Clin Oncol. 2010; 28(2):193-201.	18.428	非小細胞肺癌	腫瘤：肺癌，呼吸科	Human CVD Panel
Wenzel L, Osann K, Hsieh S, Tucker JA, Monk BJ, Nelson EL.	Psychosocial telephone counseling for survivors of cervical cancer: results of a randomized biobehavioral trial.	J Clin Oncol. 2015; 33(10):1171-9.	18.428	子宮頸癌	腫瘤：子宮頸癌，婦科	
Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al.	Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study[J].	Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(18): 2197-2203.	18.428	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	
Younes A, Romaguera J, Fanale M, et al. P	hase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes[J].	Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(33): 4161-4167. J Natl Cancer Inst 105(24):	18.428	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	
Shiels, M. S., et al.	Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer.	1871-1880. Gut. 2009; 58(4):520-9.	15.161	肺癌	腫瘤：肺癌，呼吸科	
Chaput N, Louafi S, Bardier A, Charlotte F, Vaillant JC, Ménégau F, Rosenzweig M, Lemoine F, Klatzmann D, Taieb J.	Identification of CD8+CD25+Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue.		14.66	結直腸癌	腫瘤：結直腸癌，消化科	Human Cytokine Panel
Gunter M J, Wang T, Cushman M, et al.	Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk[J].	Journal of the National Cancer Institute, 2015, 107(9): djv169.	12.583	腫瘤：乳腺癌 Breast cancer	腫瘤：乳腺癌 Breast cancer	
Blanchard C, Stucke E M, Rodríguez-Jimenez B, et al.	A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis[J].	Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 127(1): 208-217. e7.	11.476	腫瘤：食道癌 Esophagus cancer：嗜酸細胞性食管炎	腫瘤：食道癌 Esophagus cancer：嗜酸細胞性食管炎	
Hoffman LM, Foreman NK., et al.	Molecular sub-group-specific immunophenotypic changes are associated with outcome in recurrent posterior fossa ependymoma.	Acta Neuropathol. 2013; 127(5):731-45	10.762	室管膜瘤	腫瘤：室管膜瘤，神經	High Sensitivity Human Cytokine Milliplex
Blonska M, Zhu Y, Chuang H H, et al.	Jun-regulated genes promote interaction of diffuse large B-cell lymphoma with the microenvironment[J].	Blood, 2015, 125(6): 981-991.	10.452	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	腫瘤：淋巴瘤 Lymphoma	
Lim CC, Banning AP, et al	With the "universal definition," measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention.	J Am Coll Cardiol. 2011; 57(6):653-61.	16.503	心血管疾病	心血管	Human CVD Panel
Shiels MS, Chaturvedi AK., et al.	Cigarette Smoking and Variations in Systemic Immune and Inflammation Markers	JNCI J Natl Cancer Inst (2014) 106(11): dju294 doi:10.1093/jnci/dju294	15.161	吸煙，細胞因子	公共衛生，吸煙	
Miller W P, Srinivasan S, Panoskaltsis-Mortari A, et al.	GVHD after haploidentical transplantation: a novel, MHC-defined rhesus macaque model identifies CD28- CD8+ T cells as a reservoir of breakthrough T-cell proliferation during costimulation blockade and sirolimus-based immunosuppression[J].	Blood, 2010, 116(24): 5403-5418.	10.452	CD8 T細胞，移植排斥	移植科	

根據實驗需要選擇最適合的蛋白質檢測平台

Flexibility and sensitivity: our platforms fit your purpose.

Protein Detection Platforms	Fit for Purpose	Quantitative	Sensitivity	Sample Volume	Dynamic Range	Multiplex Capability	Custom Assay Support
ELISA 	Plate reader compatibility Most widely used	Yes	pg	50 - 100 µL	•		Yes
Luminex® platform 	Multiplex detection Flexible platform	Yes	pg	~25 µL	••		Yes
Gyrolab® workstation 	Fully automated High precision	Yes	pg	< 5 µL	••		Yes
Singulex Erenna® system 	Ultrasensitivity High performance	Yes	fg	5 - 100 µL	•••		Yes

• Good Performance •• Strong Performance ••• Superior Performance  Not recommended  Recommended

選擇您研究所需要的試劑組合請至：

<http://www.merckmillipore.com / milliplex>



試劑組的客製化服務請連絡：0800-068-222 / Bioscience

MERCK