

• 行业研究 •

从质谱到智谱——历史与未来^{*}

张 阳¹, 刘昕超², 薛恒钢², 周凤丽², 马庆伟^{2▲}, 府伟灵^{3△}

(1. 重庆市人民医院检验科, 重庆 400038; 2. 北京毅新博创生物科技有限公司, 北京 102206;

3. 陆军军医大学西南医院检验科, 重庆 400038)

摘要: 2016 年 10 月, GOOGLE 提出了 IT 技术发展的 4 个阶段: PC- 互联网- 移动- 人工智能。人工智能自 1956 年正式提出以来, 至 2016 年 ALPHA GO 战胜人类围棋冠军李昌镐, IBM WATSON HEALTHCARE 获美国医生执照, 人工智能技术正在改变整个世界, 也必将改变质谱技术, 为质谱技术的发展提供新的路线。智谱, 将传统质谱与人工智能结合, 实验技术方法承接成熟的传统质谱, 而实验数据的处理和分析应用近年来飞速发展的人工智能的崭新的、跨学科分析方法。其主要技术指标为谱图稳定性与谱库分辨率。智谱可以智能读取质谱产生的数据并做出判定, 实现了效率的极大提升, 大量节省了医疗成本, 实现医疗资源分配的最优化。智谱在传统质谱基础上的优化, 使其有望得到广泛应用并解决目前质谱难以解决的临床医学领域的基础问题。

关键词: 质谱; 智谱; 人工智能; 智能辅助诊断系统

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.001 **中图法分类号:** R-1; R197.39

文章编号: 1673-4130(2018)22-2721-05

文献标识码: A

From MS to intelligent MS--the history and the future^{*}

ZHANG Yang¹, LIU Xinchao², XUE Henggang², ZHOU Fengli², MA Qingwei^{2▲}, FU Weiling^{3△}

(1. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400038, China; 2. Biolyong Technologies Inc. Beijing 102206, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Southwest Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: In October 2016, GOOGLE put forward the 4 stage of IT technology development: PC- Internet- Mobile- AI (artificial intelligence). Since the concept of AI was formally proposed in 1956, the ALPHA GO defeated the human Weiqi champion LI CHANGGAO in 2016, and IBM WATSON HEALTHCARE got the American doctor's license. AI technology is changing the whole world, and it will also change the mass spectrum (MS) technology to provide a new prospect for the development of MS technology. With the combination of traditional MS and AI, the traditional MS is carried on by experimental techniques, and the processing and analysis of experimental data is a new and interdisciplinary approach to the rapid development of AI in recent years. The main technical indicators include the stability of spectrum and the resolution of spectral library. Intelligent MS can read the data generated by the MS intelligently and make a decision, which can greatly improve the efficiency, save medical costs and optimize the distribution of medical resources. With the optimization based on traditional MS, intelligent MS is expected to be widely used and solve the basic problems in clinical medicine which are difficult to be solved by MS.

Key words: mass spectrum; intelligent mass spectrum; artificial intelligence; intelligent assistant diagnosis system

1897 年汤姆森实验发现并证明了电子的存在, 获得诺贝尔奖, 开创了质谱技术的时代。2002 年, MALDI 和 ESI 技术同时获得诺贝尔奖, 突破了生物大分子质谱分析的难题。过去 110 年来, 质谱技术获得了 7 个诺贝尔奖, 解决了元素分析、小分子分析、大

分子分析等科学问题, 为人类发展做出了重要贡献, 见图 1^[1-10]。

质谱即运用电场和磁场将运动的离子按它们的质荷比分离后进行检测, 测出离子的准确质量后可确定离子的化合物组成^[11-13]。从 19 世纪末 GOLD-

* 基金项目: 国家 973 项目基础研发计划资助项目(2015CB755402); 国家重点研发计划“精准医学研究”资助项目(2017YFC0909902); 西南医院智慧医疗重点项目(SWH2017ZDCX4210); 国家重点研发计划项目(2016YFC0106600, 2017YFC0906702)。

作者简介: 张阳, 女, 临床检验诊断学博士, 主管技师, 主要从事检验大数据与分子诊断、太赫兹拉曼光谱在检验医学中的应用方面的研究。 ▲ 通信作者, E-mail: fwl@tmmu.edu.cn; ▲ 共同通信作者, E-mail: maqw@clintof.com。

本文引用格式: 张阳, 刘昕超, 薛恒钢, 等. 从质谱到智谱——历史与未来[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2721-2724.

STEIN 在低压放电实验中观察到正电荷粒子开始, 质谱技术的发展经历了漫长的一个世纪, 见图 2^[10,14-25]。1912 年 JOSEPH 研制出世界上第一台质谱仪; 1919 年, 质谱技术首次被用于发现同位素; 1942 年, 第一台商用质谱仪诞生; 1956 年, 出现了气相色谱-质谱联用仪, 质谱技术首次被用于鉴定有机化合物; 1988 年, 开始出现了电喷雾电离质谱、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF), 傅立叶变换质谱法, 开创了有机质谱分析研究生物大分子的新领域; 创新技术的进一步发展正在推动 MALDI-TOF 迈向更光明的未来, 质谱开始应用于生命科学及临床医学领域, 用于检测生物多肽组、蛋白组、DNA、RNA 等成分, 在基础及临床方向对人体健康、疾病等方面的研究中发挥了重要的支持作用。



图 1 质谱技术领域诺贝尔奖得主及获奖成果纪年轴



图 2 质谱技术发展进程及重要技术事件纪年轴

质谱作为一种理论成熟、应用广泛、研究深入的分析方法, 在生物及医学方面具有广泛的应用, 目前几乎可以检测到所有的生物小分子^[22-23]。从量子化学角度来说, 接近所有人类已知相对分子质量的小分子都已被质谱检测到, 甚至人工合成的自然界不可能存在的小分子, 质谱目前也可以轻松检测^[26-30]。质谱的分辨率、灵敏度也从几十发展到几千万, 已经逼近技术发展的物理极限。而现今的医学基础与临床研究中, 研究者所面对的未知问题越来越多。因此, 研究人员需转换思路与研究方向, 才能将质谱技术更好地应用于目前日新月异的大数据基础与临床医学研究中, 这是质谱在医学研究领域中急需解决的问题。

值得庆幸的是, 在“互联网+”时代, 人工智能(AI)、大数据、云计算、物联网技术不断渗入医疗领域和大健康领域, 图像识别、深度学习、神经网络等关键技术得到突破, 推动了 AI 与质谱技术相结合。面对海量的质谱数据, AI 在图像识别的速度和精度上, 具有质的提升。同时, 针对质谱检索和解析的复杂性,

把 AI 中的逻辑推理和分析解析过程中的数值计算有机地集成起来, 使之较普通的质谱检索系统更为优越, 处理性能得到极大改善, 具有更强的解决实际问题的能力。笔者相信在不久的将来, AI 与质谱技术将走进实验室, 迎来商业化浪潮, 质谱智能化时代将全面开启。

1 信息技术(IT)与 AI 的发展技术特点

1.1 IT IT 是主要用于管理和处理信息所采用的各种技术的总称, 应用计算机科学和通信技术来设计、开发、安装和实施信息系统及应用软件。目前, IT 的发展日新月异, 以物联网与云计算为代表。

物联网^[31-32]是新一代 IT 的重要组成部分, 是在互联网基础上延伸与扩展的网络, 实现对物体的智能化识别、定位、跟踪、监控和管理^[31,33]。

云计算^[34-35]是网格计算、分布式计算、并行计算、效用计算、网络存储、虚拟化、负载均衡等传统计算机技术和网络技术发展融合的产物^[36], 通过网络把多个成本相对较低的计算实体整合成一个具有强大计算能力的系统^[37]。

1.2 AI 1956 年, MCCARTHY 在 DARTMOUTH 学会上正式提出 AI 的概念, 并将其定义为“为研究人类智能活动的规律, 构造具有一定智能行为的人工系统”^[38]。AI 是计算机学科发展的一个重要分支。

目前, AI 技术正在向大型分布式 AI 及多专家协同系统、并行推理、多种专家系统开发工具, 以及大型分布式 AI 开发环境和分布式环境下的多智能体协同系统等方向发展。

2016 年被称为“AI 元年”, AI 在这一年中高速发展, 许多标志性的事件引人关注。2016 年 3 月, GOOGLE DEEPMIND 开发的 AI 程序 ALPHA GO 战胜人类围棋大师李昌镐。同样在 2016 年, IBM WATSON HEALTHCARE 获得美国医生执照。

传统的物理、化学、生物技术及其实验结果的分析仅限于单仪器操作。在实验结果与其他仪器甚至全人类生物成分信息组库中的信息进行对比和共同分析方面, 传统质谱具有一定的局限性。一方面, 传统质谱单仪器间无法实现数据相联、共享, 从而无法进行实验数据等信息的交换与通信; 另一方面, 多个质谱仪器的实验数据信息量将会十分庞大, 若与人类生物成分信息组库相连则更是如此, 传统仪器在处理、分析如此庞大的数据时能力不足。因此, 传统质谱进行改变和优化, 突破上述两大局限之处, 即智谱(IMASS)的创新与优化之处^[41]。

2 IMASS

2.1 IMASS 简介 IMASS, 即将传统质谱与 AI 结合, 实验技术方法承接成熟的传统质谱, 而实验数据的处理和分析采用 AI 的崭新的、跨学科的分析方法。IMASS 与传统质谱的对照见表 1 所示。应用 IMASS 方法的目的是在医学及生物领域以大、小生物分子组

分分析为基础的各类基础和临床问题中,以新的思路应用质谱方法进行研究,解决目前质谱难以解决的问题。

表 1 质谱与 IMASS 的对照表

	质谱	IMASS
性质	仪器	系统[包括仪器、试剂、数据库、软件(云中心,物联网)]
组成	1 台组成	n 台
技术参数	分辨率	数据标准化(格式,校正)
	准确度	谱图稳定性
	灵敏度	谱库分辨率
产出	质谱数据	应用解决方案

2.2 IMASS 出现的背景 从上文对传统质谱水平发展速度与空间的分析中可以看到,目前传统质谱在延续了几十年的经典研究思路上已经接近发展极限^[11,22-23,27-30,42-44]。因此,若希望质谱能在不断涌现的医学和临床问题中发挥不可替代的作用,就必须对质谱进行分析思路的调整、改变与优化。因而,研究者需首先分析发展至今,传统质谱在进行医学、生物研究分析中存在的明显问题,思索改变,优化方法。基于上述背景,笔者提出了 IMASS 的概念。

2.3 IMASS 的优势 (1)IMASS 谱图稳定性、谱库分辨率更优:谱图稳定性与谱库分辨率是 IMASS 的两项重要指标,相对于传统质谱更优化。谱图稳定性,指同一个样品质谱检测多次所得谱图的一致性。传统质谱多次测试同一个样品,谱图往往难以达到完全一样,变异系数(CV)较大。该问题在医学基础、临床研究中,主要体现为所检测的生物大、小分子组分,在同一样本中也存在多次点样的不同谱图中所测结果不同,CV 过大^[36-38],从而使许多临床问题无法得到准确合理的分析和解释。造成传统质谱谱图稳定性较差的原因诸多,主要包括样本前处理和数据处理均缺乏标准化流程。质谱数据分析属于多指标评价体系,由于各评价指标的性质不同,通常具有不同的量纲和数量级^[40-44]。当各指标间的水平相差很大时,如果直接用原始指标值进行分析,就会突出数值较高的指标在综合分析中的作用,相对削弱数值水平较低指标的作用。因此,为了保证结果的可靠性,需要对原始实验数据进行标准化处理^[40-43]。谱库分辨率,指在质谱数据库的大量谱图中区分两张相似谱图的能力。传统质谱的谱库分辨率有限,一方面是因为谱图的稳定性有限,导致同一样品的谱图 CV 值较大,相似谱图易混淆;另一方面,传统质谱为单机器操作,所得质谱结果谱图数较为有限,对谱库分辨率的需求也较低。传统质谱的应用,特别是在医学基础、临床方面的研究中,研究者对于质谱的实验数据标准化进行了不少尝试,也取得了对实验数据的部分标准化^[40-44]。但

是,目前对于传统质谱,研究者仍缺少较为广泛适用的数据标准化处理方法。这一问题大大限制了质谱技术的发展进步,限制了研究者准确有效解决医学基础和临床问题的能力。IMASS 将传统质谱与 AI 算法结合应用,可以很好地解决此类问题。应用传统质谱获得的原始实验数据经强大的智能算法进行有效的数据标准化处理,因所得分析结果 CV 减小而更为稳定,对谱图的分辨率更高,更为精确,有助于研究者解释复杂的临床现象,解决临床与基础医学问题。(2)IMASS 谱图容量更大:因结合了 AI 算法,IMASS 的此项优势较易理解。智能算法以云计算作为方法支持^[45-46],相较传统质谱有更大的谱图容量,适用于进行大样本分析。目前已有研究者尝试将传统质谱与云计算进行联合,虽然研究有限,但其实验结果显示质谱与云计算的联合使用对于大样本的研究分析十分有益,实验分析结果更为精确,可作为将来质谱调整优化的方向之一^[45-47]。IMASS 考虑到并应用了这一点(表 1)。(3)IMASS 可与人类蛋白组库相连接:传统质谱对于人类多肽、蛋白组分的分析研究结果若与人类蛋白组库的结果进行对比^[45-46],其准确性有限。IMASS 将传统质谱与 AI 算法联合应用,IMASS 与人类蛋白组库相连接,质谱实验所得数据直接由 AI 算法进行与人类蛋白组库中的蛋白组分数据相比对,效率更高,结果更准确,甚至有望实现谱图到疾病诊断的突破。

3 IMASS 的展望

目前,AI 算法发展极其迅速,前景广阔,将传统质谱与其联合应用可行性。IMASS 将成为质谱技术发展的里程碑。研究者对质谱的要求从追求高分辨率、高灵敏度到追求高稳定性、高可重复性,从聚焦于单个谱峰的技术指标到关注整个谱图的技术指标,从单台质谱操作到质谱云中心联机,质谱仪从展示质谱图的软件到成为能够解决应用问题的智能操作系统,这些革命性的进步与创新都有赖于 IMASS 的提出与实现。传统质谱未来若能与阿里云、IBM WATSON 等智能算法系统/平台合作,由智能算法系统/平台进行相关算法的开发,应用于质谱获取的实验数据处理、分析,将开创 IMASS 应用于医学基础和临床领域的新篇章。这是广大医学研究者所期待的,也是传统质谱应用于现今及今后医学基础和临床领域所应做出的改变与优化。智能辅助诊断系统,一套用药方案、一个数学模型,不仅可用在医疗领域,也可能用在其他领域。医疗领域给出的是一个概率——患病或没有患病的概率。在具体的应用场景方面,IMASS 可以智能读取质谱产生的数据并且依据质谱数据进行判定,大量节省了医疗成本,解放了医生,且实现了效率的极大提升,改善了用户体验,同时降低医疗成本,实现医疗资源的合理使用,这是 IMASS 在医疗方面的布局。

参考文献

- [1] GRIFFITHS I W. J. J. thomson—the centenary of his discovery of the electron and of his invention of mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1997, 11(1):0231-1097.
- [2] THOMSON J J. LXX. on the number of corpuscles in an atom[J]. *Philosophical Mag*, 1906, 11(66):769-781.
- [3] DOWNARD K M. Francis william aston: the man behind the mass spectrograph[J]. *Eur J Mass Spectrom*, 2007, 13(3):177-190.
- [4] HEVESY G. Francis william aston. 1877-1945 [J]. *Obi Not Fell Royal Soc*, 1948, 5(16):635-650.
- [5] HARGITTAI I B, CHANG-HWAN L. Hans bethe and his physics[J]. *Struct Chem*, 2007, 18(5):723-724.
- [6] TOSCHEK P E. Wolfgang Paul[J]. *Phys Today*, 1994, 47(7):76-77.
- [7] ROBINSON C V. John Fenn (1917-2010) [J]. *Nature*, 2011, 469(7330):300.
- [8] YANG C J, TAN W. understanding bioanalytical chemistry: principles and applications. By Victor A. Gault and Neville H. McClenaghan[J]. *Chembiochem*, 2010, 11(3):434.
- [9] GAULT V A, MCCLENAGHAN N H. Understanding bioanalytical chemistry: principles and applications [M]. John Wiley & Sons, 2013.
- [10] KARAS M, HILLENKAMP F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons[J]. *Anal Chem*, 1988, 60(20):2299-2301.
- [11] 常建华,董绮功. 波谱原理及分析[M]. 北京:科学出版社,2005:299-301.
- [12] SHEYNKMAN G M, SHORTREED M R, CESNIK A J, et al. Proteogenomics:integrating next-generation sequencing and mass spectrometry to characterize human proteomic variation[J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2016, 9(1):521-545.
- [13] LEHMANN W D. A timeline of stable isotopes and mass spectrometry in the Life sciences [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2017, 36(1):58-85.
- [14] FENN J B, MANN M, MENG C K, et al. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules [J]. *Science*, 1989, 246(4926):64-71.
- [15] WILKINS M R, GASTEIGER E, GOOLEY A A, et al. High-throughput mass spectrometric discovery of protein post-translational modifications[J]. *J Mol Biol*, 1999, 289(3):645-657.
- [16] FRIDRIKSSON E K, BAIRD B, MCLAFFERTY F W. Electrospray mass spectra from protein electroeluted from Sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis gels[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 1999, 10(5):453-455.
- [17] SALIH B, MASSELON C, ZENOBI R. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of noncovalent protein-transition metal ion complexes[J]. *J Mass Spectrom*, 1998, 33(10):994-1002.
- [18] VEENSTRA T D. Electrospray ionization mass spectrometry:a promising new technique in the study of protein/DNA noncovalent complexes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(1):1-5.
- [19] HURST G B, WEAVER K, DOKTYCZ M J, et al. MALDI-TOF analysis of polymerase chain reaction products from methanotrophic bacteria[J]. *Anal Chem*, 1998, 70(13):2693-2698.
- [20] KAUPPILA T J, TALATY N, SALO P K, et al. New surfaces for desorption electrospray ionization mass spectrometry:porous Silicon and ultra-thin layer chromatography plates[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(14):2143-2150.
- [21] DANIKIEWICZ W J. A history of European mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(10):10.
- [22] WILHELM M, SCHLEGL J, HAHNE H, et al. Mass-spectrometry-based draft of the human proteome[J]. *Nature*, 2014, 509(752):582-587.
- [23] BIEMANN K. Laying the groundwork for proteomics: mass spectrometry from 1958 to 1988[J]. *J Proteomics*, 2014, 107(1):62-70.
- [24] LIKO I, ALLISON T M, HOPPER J T, et al. Mass spectrometry guided structural biology[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 40(40):136-144.
- [25] ROCHA B, RUIZ-ROMERO C, BLANCO F J. Mass spectrometry imaging:a novel technology in rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(1):52-63.
- [26] NICOLAOU O, KOUSIOS A, HADJISAVVAS A, et al. Biomarkers of systemic lupus erythematosus identified using mass spectrometry-based proteomics:a systematic review [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5):993-1012.
- [27] MIAH S, BANKS C A, ADAMS M K, et al. Advancement of mass spectrometry-based proteomics technologies to explore triple negative breast cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 13(1):42-55.
- [28] LAM M P, LAU E, NG D C, et al. Cardiovascular proteomics in the era of big data:experimental and computational advances[J]. *Clin Proteomics*, 2016, 13(1):23.
- [29] PSATHA K, KOLLIPARA L, VOUTYRAKI C, et al. Deciphering lymphoma pathogenesis via state-of-the-art mass spectrometry-based quantitative proteomics [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1047(1047):2-14.
- [30] MESAROS C, BLAIR I A. Mass spectrometry-based approaches to targeted quantitative proteomics in cardiovascular disease[J]. *Clin Proteomics*, 2016, 13(1):20.
- [31] XIA F, YANG L T, WANG L, et al. Internet of things [J]. *Inter J Commun Sys*, 2012, 25(9):1101-1102.
- [32] 王保云. 物联网技术研究综述[J]. *电子测量与仪器学报*, 2009, 23(12):1-7.
- [33] 刘强,崔莉,陈海明. 物联网关键技术与应用[J]. *计算机科学*, 2010, 37(6):1-4.
- [34] ARMBRUST M, FOX A, GRIFFITH(下转第 2728 页)

要,内标选用对照品克拉霉素-¹³C-d₃进行考察,发现克拉霉素-¹³C-d₃液相条件与克拉霉素基本一致,峰形极好,保留时间也相同。由于克拉霉素和内标克拉霉素-¹³C-d₃在 1.00 min 附近出峰,其余时间段均进入废液,同时也减少了色谱前沿其他强极性物质的干扰,在一定程度上减少了基质效应。

4 结 论

本研究使用了一步沉淀法并建立了快速定量人血浆中克拉霉素浓度的 LC-MS/MS 法。此方法单个生物样本使用量少、前处理方便、灵敏度高、分析时间短,适用于克拉霉素临床药代动力学研究及治疗药物监测。

参考文献

- [1] 四川美康医药软件研究开发有限公司. 药物临床信息参考(2006 版)[M]. 成都:四川科学技术出版社,2006:323-326.
- [2] 李鹏飞,孙健姿,马萍,等. LC-MS/MS 法测定人血浆中克拉霉素的质量浓度[J]. 北京师范大学学报,2012,48(3):323-326.
- [3] 周艳,高旭光,王德霞,等. 克拉霉素片处方及工艺研究[J]. 中国药业,2012,21(4):42-43.
- [4] 吕永铭,冀晓庆,王淑亮. 克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染患者的临床疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015(9):1997-1998.
- [5] 崔文平. 抗耐药菌克拉霉素衍生物的设计、合成及活性评价[D]. 青岛:山东大学,2012.

(上接第 2724 页)

R, et al. A view of cloud computing clearing the clouds away from the true potential and obstacles posed by this computing capability[J]. Commun ACM, 2010, 53(4): 50-58.

- [35] BUYYA R, YEO C S, VENUGOPAL S, et al. Cloud computing and emerging IT platforms: Vision, hype, and reality for delivering computing as the 5th utility[J]. Future Generation Comput Systems, 2009, 25(6):599-616.
- [36] DIKAIAKOS M D, PALLIS G, KATSAROS D A, et al. Cloud computing distributed Internet computing for IT and scientific research[J]. IEEE Internet Comput, 2009, 13(5):10-13.
- [37] CHEN K, ZHENG W M. Cloud computing: system instances and current research: cloud computing:system instances and current research[J]. J Software, 2010, 20(5): 1337-1348.
- [38] 邹蕾,张先锋. 人工智能及其发展应用[J]. 信息网络安全,2012(2):1122-1671.
- [39] 贺倩. 人工智能技术的发展与应用[J]. 电力信息与通信技术,2017(9):32-37.
- [40] 徐英瑾. 从哲学维度看人工智能与大数据[J]. 竞争情报, 2017, 13(5):19-20.

- [6] 梁艳,谢林,刘晓东,等. LC-MS 法测定人血浆中克拉霉素的浓度[J]. 中国药科大学学报,2004,35(1):50-53.
- [7] 陈家蓉. 克拉霉素在呼吸道感染中的临床应用医学信息[J]. 2008, 21(9):1713-1714.
- [8] MOLINA-INFANTE J, GISBERT J P. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30):10338-10347.
- [9] AHMAD N, ZAKARIA W R, ABDULLAH S A. Characterization of clarithromycin resistance in Malaysian isolates of Helicobacter pylori[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(25):3161-3165.
- [10] FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin(Biaxin) in patients with heart disease[J]. J Chinese Pharm Sci, 2018, 27(2):139-140.
- [11] 张博,张贺,刘思洁. 分散微固相萃取-同位素内标法-高效液相色谱-串联质谱法测定水果中的吗啉[J]. 食品安全质量检测学报,2018,9(4):918-924.
- [12] 李华,梁超,张红. HPLC 法测定人血浆中克拉霉素片的浓度及其药代动力学研究[J]. 实用临床医学, 2004, 5(6):1-2.
- [13] 卞宝军,丁礼琴,金家骅. HPLC-MS-MS 法测定克拉霉素血药浓度的含量[J]. 上海医药,2016,37(21):76-79.

(收稿日期:2018-05-02 修回日期:2018-07-18)

-
- [41] 鲍立泉. 数字传播技术发展与媒介融合演进[D]. 武汉:华中科技大学,2010.
 - [42] MURRAY K K, SENEVIRATNE C A, GHORAI S. High resolution laser mass spectrometry bioimaging[J]. Methods, 2016, 104(104):118-126.
 - [43] ZHOU J, YIN Y. Strategies for large-scale targeted metabolomics quantification by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Analyst, 2016, 141 (23): 6362-6373.
 - [44] GAULT J, DONLAN J A, LIKO I, et al. High-resolution mass spectrometry of small molecules bound to membrane proteins[J]. Nat Methods, 2016, 13(4):333-336.
 - [45] CHO J Y, LEE H J, JEONG S K, et al. Combination of multiple spectral libraries improves the current search methods used to identify missing proteins in the Chromosome-Centric human proteome project [J]. J Proteome Res, 2015, 14(12):4959-4966.
 - [46] SCHILLING O, AUF DEM KELLER U, OVERALL C M. Protease specificity profiling by tandem mass spectrometry using proteome-derived peptide libraries [J]. Methods Mol Biol, 2011, 753:257-272.

(收稿日期:2018-05-02 修回日期:2018-07-08)