

# 大肠癌转移相关蛋白差异表达的研究进展

黄龙, 秦环龙

黄龙, 秦环龙, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233

上海市科委基金资助项目, No. 05DJ14010

通讯作者: 秦环龙, 200233, 上海交通大学附属第六人民医院外科. hlqin@sjtu.edu.cn

电话: 021-64369181-8261

收稿日期: 2007-05-10 修回日期: 2007-09-10

## Progress in research on the differential expression of metastasis-associated proteins in colorectal cancer

Long Huang, Huan-Long Qin

Long Huang, Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Commission funded projects, No. 05DJ14010

Correspondence to: Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China. hlqin@sjtu.edu.cn

Received: 2007-05-10 Revised: 2007-09-10

### Abstract

Colorectal cancer metastasis is a complex and multistep process that may involve many genes. One of the hottest research topics concerning the mechanism of metastasis of colorectal cancer is to identify metastasis-associated genes and proteins. In this article, we review the differential expression of metastasis-associated proteins of colorectal cancer, colorectal cancer lymph node metastasis-associated proteins, and colorectal cancer liver metastasis-associated proteins.

**Key Words:** Colorectal cancer; Metastasis; Proteins

Huang L, Qin HL. Progress in research on the differential expression of metastasis-associated proteins in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(27): 2903-2908

### 摘要

大肠癌转移是一个多步骤、多基因参与的复杂过程, 明确大肠癌转移相关基因和蛋白质是

现在大肠癌转移机制的研究热点. 本文从不同转移潜能大肠癌细胞差异表达蛋白、大肠癌淋巴转移相关蛋白、大肠癌肝转移相关蛋白三个方面综述大肠癌转移相关蛋白.

**关键词:** 大肠癌; 转移; 蛋白质

黄龙, 秦环龙. 大肠癌转移相关蛋白差异表达的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(27):2903-2908

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2903.asp>

### 0 引言

大肠癌是我国常见的肿瘤, 恶性程度较高, 易发生血行、淋巴转移和肝转移. 肿瘤浸润和转移不仅影响着临床疗效, 也是肿瘤复发、死亡的主要原因. 肿瘤的转移是一个多步骤、多基因参与的复杂过程. 明确大肠癌转移相关蛋白能为阐明大肠癌转移机制提供有价值的理论基础.

### 1 不同转移潜能大肠癌细胞差异表达蛋白研究进展

大肠癌转移是一个多步骤的复杂过程, 需要多种不同蛋白质表达改变的积累. 近年来, 国内外文献对不同转移潜能细胞株差异蛋白表达研究都有报道, 利用蛋白质组学研究的方法较多, 认为在不同转移潜能细胞株中确实存在不同的蛋白表达差异. 这些差异蛋白包括酶类( $\alpha$ -烯醇化酶、磷酸丙糖异构酶、羧肽酶A5、依赖细胞周期素激酶1), PGAM1(磷酸甘油酸变位酶1)、PBP(磷脂酰乙醇胺结合蛋白)、HMGB1(高迁移率族蛋白B-1)、HSP27(热休克蛋白27)、ANX I(膜联蛋白I)、MTAP(甲硫腺苷磷酸化酶)、CPOX(线粒体粪卟啉原III氧化酶)、E-FABP(表皮型脂肪酸结合酶)、PD-ECGF1(血小板源性内皮细胞生长因子)、RTKN(Rho下游靶分子)、sepin 1、COF1(切丝蛋白1)、siglecs、酪氨酸酶相关蛋白-2、translin-like蛋白、唾液酸酶结合类似免疫球蛋白凝集素11、ILKAP(整合素连接激酶相关蛋白质磷酸酶2C)、MHC I(主要组织相容性复合体I)、

### 背景资料

大肠癌转移是患者的主要致死原因, 明确大肠癌转移相关蛋白, 筛选和鉴定大肠癌转移标志物是大肠癌研究的热点之一. 近来, 随着蛋白质学技术的应用和飞速发展, 利用蛋白质组学技术查找和鉴定大肠癌转移相关蛋白已逐渐成为研究大肠癌转移的最前沿领域和热点之一.

### 创新盘点

本文从蛋白质组学技术和免疫组化技术这两个角度综述了最近发现的一些与大肠癌转移相关的蛋白质, 文章内容新颖.

PR53(蛋白磷酸酯酶2A调节亚基B53)、锌指蛋白79、载脂蛋白B-48、PAX(双链复合)转录因子和膜连蛋白A2<sup>[1-11, 15-16]</sup>等(表1).

Katayama *et al*<sup>[1]</sup>利用蛋白质组学技术分析比较了SW620和SW480的蛋白质表达谱, 结果发现,  $\alpha$ -烯醇化酶<sup>[2-3]</sup>、磷酸丙糖异构酶<sup>[4-5]</sup>、膜连蛋白A2<sup>[6-8]</sup>三种蛋白存在显著性差异表达.  $\alpha$ -烯醇化酶和磷酸丙糖异构酶在高转移潜能细胞株SW620中表达显著高于低转移潜能细胞株SW480, 而膜连蛋白A2在SW480中的表达显著高于SW620. 随后将两种肿瘤细胞分别注射入裸鼠的脾被膜下. 结果发现在注射SW620的裸鼠(A组)中, 70%出现了脾脏肿瘤, 40%的裸鼠出现了肝转移, 20%的裸鼠出现了腹腔播散, 而在SW480注射的裸鼠(B组)中则未出现肝转移和腹腔播散. Western blot法验证了A组裸鼠脾种植瘤、肝转移瘤和腹腔扩散肿瘤中3种蛋白的表达. 发现在A组裸鼠的肝转移瘤中,  $\alpha$ -烯醇化酶和磷酸丙糖异构酶的表达明显高于原位种植瘤, 而在种植瘤中膜连蛋白A2表达明显高于肝转移瘤. 提示 $\alpha$ -烯醇化酶和磷酸丙糖异构酶在大肠癌转移中起着积极的作用, 而膜连蛋白A2可能在抑制肿瘤的侵袭转移中发挥作用.

$\alpha$ -烯醇化酶不仅是糖酵解酶, 而且是低氧诱导因子1- $\alpha$ (HIF-1- $\alpha$ )的靶基因<sup>[2]</sup>. HIF-1- $\alpha$ 为一种转录因子, 他能激活编码葡萄糖载体、糖酵解酶和血管内皮生长因子(VEGF)的转录基因. 新血管生成、糖酵解增加这两个实体瘤的广泛特性被认为在肿瘤适应低氧环境过程中起着重要的作用. 而低氧分压的适应是肿瘤发生侵袭和转移的一个重要步骤.  $\alpha$ -烯醇化酶可能通过在基质复合物选择性降解过程中酶原的激活, 从而促进肿瘤的转移<sup>[3]</sup>. 磷酸丙糖异构酶是糖酵解和糖代谢的关键酶. 糖酵解是细胞生长和维持所必需的. 最近研究表明磷酸丙糖异构酶与肺腺癌的侵袭密切相关<sup>[4]</sup>.

国内学者赵亮 *et al*<sup>[22]</sup>利用蛋白质组学技术分析大肠癌细胞株SW620和SW480的蛋白质表达谱. 通过双向凝胶电泳进行蛋白分离, 经相应软件分析后选取11个差异表达蛋白质点进行质谱分析, 成功鉴定了10种蛋白质. 在这些差异蛋白中, SW620细胞株表达上调的蛋白质有PGAM1、PBP<sup>[9]</sup>、HMGB1<sup>[11]</sup>, 而HSP27<sup>[10]</sup>、ANX I<sup>[12-13]</sup>、MTAP<sup>[16-19]</sup>、CPOX和E-FABP<sup>[14-15]</sup>在SW620中表达下调, 其中PGAM1仅出现在SW620细胞株中, COF1仅出现在SW480中. 蛋

表 1 不同转移潜能细胞株差异表达蛋白比较

差异表达蛋白	高转移潜能细胞株		低转移潜能细胞株
	Sw620	LS174T	Sw480
$\alpha$ -烯醇化酶			
磷酸丙糖异构酶			
PBP			
HMGB1			
HSP27			
ANX			
MTAP			
CPOX			
E-FABP			
膜连蛋白A2			
PGAM1	M		
PD-ECGF1		M	
RTKN		M	
依赖细胞周期素激酶1		M	
septin 1		M	
siglecs		M	
酪氨酸酶相关蛋白-2		M	
translin-like蛋白		M	
唾液酸酶结合类似免		M	
疫球蛋白凝集素 11			
COF1			N
ILKAP			N
MHC			N
PR53			N
羧基酯酶A5			N
锌指蛋白79			N
载脂蛋白B-48			N
PAX转录因子			N

: 在该细胞系中表达上调; : 在该细胞系中表达下调; M: 仅在高转移细胞系中表达; N: 仅在低转移细胞系中表达.

白质印迹验证蛋白质表达水平发现SW480中COF1(切丝蛋白1)和HSP27表达下调与双向凝胶电泳分析结果一致.

另有学者<sup>[23]</sup>利用蛋白质组学技术分析鉴定了LS174T和SW480的差异表达蛋白, 结果发现仅在高转移潜能的LS174T细胞中表达的蛋白有PD-ECGF1<sup>[20-21]</sup>、RTKN<sup>[24-25]</sup>、依赖细胞周期素激酶1<sup>[26]</sup>、septin 1、siglecs、酪氨酸酶相关蛋白-2、translin-like蛋白、唾液酸酶结合类似免疫球蛋白凝集素11, 而仅在低转移潜能细胞SW480中表达的蛋白有ILKAP(整合素连接激酶相关蛋白质磷酸酶2C)<sup>[27]</sup>、MHC I、PR53、羧基酯酶A5、锌指蛋白79、载脂蛋白B-48<sup>[28-29]</sup>、PAX转录因子.

大肠侧向发育型肿瘤(CLST)与普通大肠癌

的深层侵袭高转移特性迥异, 该病变特点是沿黏膜表面浅表扩散而很少向肠壁深层直接侵犯。其细胞系LST-R1, 经体外实验证实其侵袭力相对弱于人大肠癌SW480和LOVO细胞株。国内学者童华生 *et al* 利用蛋白质组学技术分析鉴定了这3种细胞株的差异表达蛋白质, 发现 $\beta$ 半糖结合蛋白(GAL1)只表达于LST-R1细胞。已知GAL1是GALS家族成员之一。据报道, GALs在乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌和皮肤癌以及胃肠道肿瘤包括胃癌、肝细胞癌和大肠癌的恶性转化和转移中扮演着重要的角色<sup>[32]</sup>。GAL1在普通大肠癌中主要表达于细胞外基质, 而在LST-R1细胞中主要表达于细胞膜和细胞质, 研究者推测GAL1在LST-R1细胞表达可能抑制CLST病变的侵袭而呈浅表性扩散特性, GAL1是调整LST-R1细胞生长、黏附侵袭的重要蛋白质分子之一。

## 2 大肠癌淋巴转移相关蛋白表达差异研究进展

淋巴转移是肿瘤侵袭的前兆, 也是判断预后的最重要因素之一。当肿瘤扩散至淋巴结, 患者的5年存活率会显著下降。当大肠癌患者癌灶局限于肠壁时(I期或者II期), 5年生存率>75%, 而当出现淋巴转移时, 患者5年存活率则降至30%-60%<sup>[33]</sup>。淋巴转移与大肠癌差异蛋白表达相关性也备受学者关注, 研究方法以蛋白质组学技术和免疫组化技术为主。这些差异蛋白包括GST(谷胱甘肽S转移酶)、VEGF-C(血管内皮生长因子C)、COX-2(环氧化酶2)、钙黏蛋白、 $\beta$ -连环蛋白、CD44V6等(表2)。

**2.1 应用蛋白质组学技术分析鉴定淋巴转移蛋白表达差异** 国内学者裴海平 *et al*<sup>[34]</sup>应用蛋白质组学技术分别对有淋巴转移的大肠癌组织(转移组)、无淋巴转移的大肠癌组织(非转移组)和正常肠黏膜(对照组)进行分析鉴定, 结果确定转移组中有5种蛋白质表达高于非转移组, 分别是肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)<sup>[30]</sup>、热休克蛋白27(HSP27)、谷胱甘肽S转移酶(GST)、Annexin IV、Annexin A2。其中GST在对照组、非转移组、转移组、淋巴转移灶中的表达阳性率分别为25%, 57.5%, 90%, 95%, 方差分析提示多组间比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组间比较发现, 对照组与转移组、对照组与转移灶组、转移组与非转移组、非转移组与淋巴转移灶组的GST阳性表达率差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。提示GST的表达可能与大肠癌淋巴结转移相关。

**2.2 应用免疫组化染色方法发现的大肠癌淋巴**

表 2 大肠癌原位癌、淋巴转移灶和肝转移灶差异表达蛋白

差异表达蛋白	原位癌	淋巴转移灶	肝转移灶
GST <sup>1</sup>	57.5%	95%	
VEGF-C <sup>1</sup>	68%	93.3%	
钙黏蛋白 <sup>1</sup>	45%	81%	
载脂蛋白A1 <sup>2</sup>	+		+++
$\beta$ -珠蛋白	-		++
$\beta$ -连环蛋白 <sup>1</sup>	42.0%		21.9%
CD44V6 <sup>1</sup>	20%		56%

<sup>1</sup>为免疫组化染色阳性表达率; <sup>2</sup>为免疫组化染色强度。

**转移相关差异表达蛋白** 采用免疫组织化学方法检测特异性蛋白在大肠原位癌和淋巴转移灶的表达差异, 从而帮助分析判定其与大肠癌淋巴转移的关系。与大肠癌淋巴转移相关的蛋白有: 生长因子(包括VEGF-C、VEGF-D等, 转化因子、基质溶解因子)、黏附分子(包括钙黏连蛋白、 $\alpha$ -连环蛋白、 $\beta$ -连环蛋白、细胞间黏附分子1、CD44等)、酶类(基质金属蛋白酶、组织蛋白酶、COX-2、胸腺苷酸合酶)等, 其中以VEGF和黏附分子最为多见。

研究者认为VEGF-C<sup>[31]</sup>通过刺激淋巴管增生, 改变淋巴管内皮的一些生物学活性, 激活Flt4(血管内皮细胞生长因子受体)启动淋巴管增生, 从而促进肿瘤淋巴转移<sup>[35]</sup>。Jia *et al*<sup>[36]</sup>采用免疫组化方法检测了56例大肠癌标本中的VEGF-C的表达, 发现VEGF-C阳性表达率为66.7%(37/56), VEGF-C表达阳性的病例中81.1%发生淋巴转移, 而VEGF-C表达阴性的病例中只有42.1%发生淋巴转移, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示VEGF-C的表达差异与大肠癌淋巴转移显著相关。Soumaoro *et al*<sup>[37]</sup>应用免疫组化方法检测了150例大肠癌标本的VEGF-C、COX-2的表达。在这些标本中, VEGF-C和COX-2在原位癌中阳性表达率分别是68%, 72.7%, 而在淋巴转移灶的阳性表达率分别为93.3%, 80%。VEGF-C和COX-2的表达相关性有显著统计学意义( $P<0.0001$ )。研究表明VEGF-C和COX-2共表达与大肠癌淋巴转移显著相关。Batistatou *et al*<sup>[38]</sup>应用免疫组化染色方法检测了78例大肠癌标本及其淋巴转移灶中钙黏蛋白的表达, 发现钙黏连蛋白表达于所有正常肠黏膜, 而在原位癌中只有45%表达, 在淋巴转移灶中阳性表达率为

**应用要点**  
大肠癌转移过程有众多的基因和蛋白参与, 筛选及鉴定与大肠癌转移密切相关的基因及其蛋白质对阐明大肠癌转移机制、大肠癌转移早期诊断、预后判断及药物治疗新靶点均有重要意义。

**名词解释**  
蛋白质组是指细胞或组织在特定空间和时间上表达的基因组编码的全部蛋白质,蛋白质组学是研究细胞内全部蛋白质的组成和动态变化的一门新兴学科。

81%,并且所有阳性表达钙黏蛋白的原位癌的淋巴转移灶均表达钙黏连蛋白,提示钙黏连蛋白在原位癌表达降低而在淋巴转移灶中重复表达可能与大肠癌的淋巴转移相关。Gu *et al*<sup>[39]</sup>应用免疫组化染色方法检测了32例大肠癌标本的CD44V6和钙黏连蛋白的表达。结果发现钙黏连蛋白在正常肠黏膜上皮中强表达,在原位大肠癌中阳性表达率降低(阳性表达率为46.9%),而在淋巴转移灶中阳性表达率显著降低,仅为20%。研究者推断钙黏连蛋白的表达差异与大肠癌淋巴转移显著相关。

### 3 大肠癌肝转移相关蛋白研究进展

肝转移仍然是大肠癌治疗失败的主要原因之一,大肠癌肝转移是一个复杂的过程。在各种蛋白作用下,癌细胞之间黏附力降低,穿过血管内皮及基底膜,进入门脉系统,最终形成肝转移灶。在这过程中,一些特异蛋白质表达差异对肝转移的发生有重要意义。这些差异表达蛋白有载脂蛋白A1、钙调节蛋白、核糖核苷酸酶6前体、甘露糖苷酶- $\alpha$ 、 $\beta$ -珠蛋白、 $\beta$ -连环蛋白、钙黏蛋白和CD44等(表2)。

**3.1 应用蛋白质组学技术分析鉴定大肠癌肝转移相关差异表达蛋白** Tachibana *et al*<sup>[40]</sup>应用蛋白质组学技术分析比较了大肠腺癌原发灶组织与其肝转移灶组织差异表达蛋白,发现载脂蛋白A1仅在肝转移灶组织中特异性表达。随后应用RT-PCR及免疫组化检测载脂蛋白A1表达发现,正常肠黏膜组织不表达载脂蛋白A1,而原发灶组织中载脂蛋白A1弱表达,表达随着肿瘤分期的提高而增强,因此提示载脂蛋白A1表达增强与大肠癌的肝转移相关。

Brunagel *et al*<sup>[41]</sup>利用蛋白质组学技术将大肠癌肝转移灶及其邻近正常肝组织、正常肝组织、正常肝细胞的所有蛋白质分离,并将4种标本与已知的大肠癌蛋白质图谱中的核基质蛋白PMF进行比较分析,发现核基质蛋白在大肠癌肝转移灶中特异性表达,而在正常肝组织和肝细胞中不表达,提示其与大肠癌肝转移相关。Roblick *et al*<sup>[42]</sup>人利用蛋白质组学技术分析比较了原位癌和肝转移癌的差异表达蛋白后发现,肝细胞癌相关抗原66表达有显著差异性,推断其为大肠癌肝转移相关蛋白。Yu *et al*<sup>[43]</sup>应用蛋白质组学技术分析比较原位癌、正常肠黏膜和大肠癌肝转移组织的蛋白质表达谱,和正常肠黏膜相对比,在原位癌和大肠癌肝转移组织的蛋白

质表达谱中,大量表达在25-40 ku范围内蛋白质点缺失,而在14-21 ku范围内蛋白质点增加。对9种差异蛋白质进行鉴定,发现其中3种仅在正常肠黏膜中表达,分别是钙调节蛋白、核糖核苷酸酶6前体、甘露糖苷酶- $\alpha$ 。 $\beta$ -珠蛋白在正常肠黏膜和大肠癌肝转移组织中表达,而在原位癌中不表达。研究者推断其可能与大肠癌肝转移相关。

**3.2 应用免疫组化方法检测大肠癌肝转移相关蛋白差异表达** 采用免疫组织化学方法检测特异性蛋白在大肠原位癌和肝转移灶的表达差异,从而分析判定其与大肠癌肝转移的关系。据报道,与大肠癌淋巴肝相关的蛋白有黏附分子(CD44、钙黏蛋白、层黏连蛋白、 $\beta$ -连环蛋白等)、生长因子(VEGF、转化生长因子)、酶(基质金属蛋白酶、组织蛋白酶、前蛋白转化酶)。

Nanashima *et al*<sup>[44]</sup>利用免疫组化染色方法分析了44例大肠癌肝转移标本及39例原位癌的钙黏蛋白和CD44的表达发现,钙黏蛋白在转移组中原位癌的阳性表达率(26%)显著低于非转移组的阳性表达率(62%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而在肝转移癌中的阳性表达率为40%。所有标本的正常肠黏膜上皮均不表达CD44V6,而在转移组中的原位癌阳性表达率(56%)显著高于非转移组阳性表达率(20%),表达差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其在肝转移癌中的阳性表达率为59%,提示这两种黏附分子与大肠癌肝转移相关。Han *et al*<sup>[45]</sup>应用免疫组化染色方法分别检测正常肠黏膜、大肠原位癌、肝转移灶中 $\beta$ -连环蛋白的表达时发现,原位癌和肝转移灶的 $\beta$ -连环蛋白阳性表达率分别为42.0%和21.9%。肝转移灶的表达率显著低于原位癌,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示 $\beta$ -连环蛋白与大肠癌肝转移相关。

鉴定大肠癌转移相关蛋白能为大肠癌淋巴转移、肝转移的早期诊断和治疗以及预后提供丰富的理论基础。随着研究的深入,大肠癌转移相关蛋白作用机制的明确,大肠癌转移机制也将逐步明确。

### 4 参考文献

- 1 Katayama M, Nakano H, Ishiuchi A, Wu W, Oshima R, Sakurai J, Nishikawa H, Yamaguchi S, Otsubo T. Protein pattern difference in the colon cancer cell lines examined by two-dimensional differential in-gel electrophoresis and mass spectrometry. *Surg Today* 2006; 36: 1085-1093
- 2 Semenza GL, Jiang BH, Leung SW, Passantino



- R, Concordet JP, Maire P, Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1996; 271: 32529-32537
- 3 Minet E, Michel G, Remacle J, Michiels C. Role of HIF-1 as a transcription factor involved in embryonic development, cancer progression and apoptosis (review). *Int J Mol Med* 2000; 5: 253-259
- 4 Chen G, Gharib TG, Huang CC, Thomas DG, Shedden KA, Taylor JM, Kardia SL, Misek DE, Giordano TJ, Iannettoni MD, Orringer MB, Hanash SM, Beer DG. Proteomic analysis of lung adenocarcinoma: identification of a highly expressed set of proteins in tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2298-2305
- 5 Montgomerie JZ, Gracy RW, Holshuh HJ, Keyser AJ, Bennett CJ, Schick DG. The 28K protein in urinary bladder, squamous metaplasia and urine is triosephosphate isomerase. *Clin Biochem* 1997; 30: 613-618
- 6 Mai J, Waisman DM, Sloane BF. Cell surface complex of cathepsin B/annexin II tetramer in malignant progression. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 215-230
- 7 Hajjar KA, Acharya SS. Annexin II and regulation of cell surface fibrinolysis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 265-271
- 8 Siever DA, Erickson HP. Extracellular annexin II. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1219-1223
- 9 Fu Z, Smith PC, Zhang L, Rubin MA, Dunn RL, Yao Z, Keller ET. Effects of raf kinase inhibitor protein expression on suppression of prostate cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 878-889
- 10 Aldrian S, Trautinger F, Frohlich I, Berger W, Micksche M, Kindas-Mugge I. Overexpression of Hsp27 affects the metastatic phenotype of human melanoma cells in vitro. *Cell Stress Chaperones* 2002; 7: 177-185
- 11 Choi YR, Kim H, Kang HJ, Kim NG, Kim JJ, Park KS, Paik YK, Kim HO, Kim H. Overexpression of high mobility group box 1 in gastrointestinal stromal tumors with KIT mutation. *Cancer Res* 2003; 63: 2188-2193
- 12 Wu W, Tang X, Hu W, Lotan R, Hong WK, Mao L. Identification and validation of metastasis-associated proteins in head and neck cancer cell lines by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 319-326
- 13 Kreunin P, Urquidi V, Lubman DM, Goodison S. Identification of metastasis-associated proteins in a human tumor metastasis model using the mass-mapping technique. *Proteomics* 2004; 4: 2754-2765
- 14 Jing C, Beesley C, Foster CS, Rudland PS, Fujii H, Ono T, Chen H, Smith PH, Ke Y. Identification of the messenger RNA for human cutaneous fatty acid-binding protein as a metastasis inducer. *Cancer Res* 2000; 60: 2390-2398
- 15 Jing C, Beesley C, Foster CS, Chen H, Rudland PS, West DC, Fujii H, Smith PH, Ke Y. Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4357-4364
- 16 Garcia-Castellano JM, Villanueva A, Healey JH, Sowers R, Cordon-Cardo C, Huvos A, Bertino JR, Meyers P, Gorlick R. Methylthioadenosine phosphorylase gene deletions are common in osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 782-787
- 17 Kamatani N, Carson DA. Abnormal regulation of methylthioadenosine and polyamine metabolism in methylthioadenosine phosphorylase-deficient human leukemic cell lines. *Cancer Res* 1980; 40: 4178-4182
- 18 Behrmann I, Wallner S, Komyod W, Heinrich PC, Schuierer M, Buettner R, Bosserhoff AK. Characterization of methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) expression in malignant melanoma. *Am J Pathol* 2003; 163: 683-690
- 19 Hustinx SR, Leoni LM, Yeo CJ, Brown PN, Goggins M, Kern SE, Hruban RH, Maitra A. Concordant loss of MTAP and p16/CDKN2A expression in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence of homozygous deletion in a noninvasive precursor lesion. *Mod Pathol* 2005; 18: 959-963
- 20 Yoshinaga K, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Mori M. Platelet-derived endothelial cell growth factor mediates Rho-associated coiled-coil domain kinase messenger RNA expression and promotes cell motility. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 582-587
- 21 Konno S, Takebayashi Y, Higashimoto M, Katsube T, Kanzaki A, Kawahara M, Takenoshita S, Aiba M, Ogawa K. Thymidine phosphorylase expression in gastric carcinoma as a marker for metastasis. *Anticancer Res* 2003; 23: 5011-5014
- 22 赵亮, 刘莉, 王爽, 李祖国, 丁彦青. 采用蛋白质组学技术筛选大肠癌转移相关蛋白. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 485-491
- 23 Ying-Tao Z, Yi-Ping G, Lu-Sheng S, Yi-Li W. Proteomic analysis of differentially expressed proteins between metastatic and non-metastatic human colorectal carcinoma cell lines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 725-732
- 24 Liu CA, Wang MJ, Chi CW, Wu CW, Chen JY. Rho/Rhotekin-mediated NF-kappaB activation confers resistance to apoptosis. *Oncogene* 2004; 23: 8731-8742
- 25 Liu CA, Wang MJ, Chi CW, Wu CW, Chen JY. Overexpression of rho effector rhotekin confers increased survival in gastric adenocarcinoma. *J Biomed Sci* 2004; 11: 661-670
- 26 Nozoe T, Honda M, Inutsuka S, Korenaga D. p34cdc2 expression is an independent indicator for lymph node metastasis in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 498-502
- 27 Hannigan G, Troussard AA, Dedhar S. Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 51-63
- 28 Yu HK, Ahn JH, Lee HJ, Lee SK, Hong SW, Yoon Y, Kim JS. Expression of human apolipoprotein(a) kringle in colon cancer cells suppresses angiogenesis-dependent tumor growth and peritoneal dissemination. *J Gene Med* 2005; 7: 39-49
- 29 Yu HK, Kim JS, Lee HJ, Ahn JH, Lee SK, Hong SW, Yoon Y. Suppression of colorectal cancer liver metastasis and extension of survival by expression of apolipoprotein(a) kringle. *Cancer Res* 2004; 64: 7092-7098
- 30 Hashimoto T, Kusakabe T, Sugino T, Fukuda T, Watanabe K, Sato Y, Nashimoto A, Honma K, Kimura H, Fujii H, Suzuki T. Expression of heart-type fatty acid-binding protein in human gastric carcinoma and its association with tumor aggressiveness, metastasis and poor prognosis. *Pathobiology* 2004; 71: 267-273
- 31 Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, Abe T, Kinoshita

同行评价  
本文介绍较为全面, 阐述较为严密, 引文较新, 有一定指导意义

- J, Maehara Y, Sugimachi K. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues. *Br J Cancer* 2000; 83: 887-891
- 32 Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol* 2002; 23: 313-320
- 33 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919
- 34 裴海平, 朱红, 曾亮, 李宜雄. 蛋白质组学技术筛选结肠直肠癌淋巴结转移相关蛋白的初步研究. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 732-735
- 35 Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, Kaipainen A, Jeltsch M, Joukov V, Alitalo K. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 1996; 122: 3829-3837
- 36 Jia YT, Li ZX, He YT, Liang W, Yang HC, Ma HJ. Expression of vascular endothelial growth factor-C and the relationship between lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3261-3263
- 37 Soumaoro LT, Uetake H, Takagi Y, Iida S, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, Sugihara K. Coexpression of VEGF-C and Cox-2 in human colorectal cancer and its association with lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 392-398
- 38 Batistatou A, Charalabopoulos AK, Scopa CD, Nakanishi Y, Kappas A, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2006; 448: 763-767
- 39 Gu J, Zhu X, Ye Y, Qu J, Huang L, Li R, Yu Y, Leng X. The level of expression of adhesion molecules CD44v6 and E-cadherin in colorectal cancer and analysis of correlates with metastasis. *Zhonghua Waike Zazhi* 1999; 37: 108-109, 4
- 40 Tachibana M, Ohkura Y, Kobayashi Y, Sakamoto H, Tanaka Y, Watanabe J, Amikura K, Nishimura Y, Akagi K. Expression of apolipoprotein A1 in colonic adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 4161-4167
- 41 Brunagel G, Schoen RE, Bauer AJ, Vietmeier BN, Getzenberg RH. Nuclear matrix protein alterations associated with colon cancer metastasis to the liver. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3039-3045
- 42 Roblick UJ, Hirschberg D, Habermann JK, Palmberg C, Becker S, Kruger S, Gustafsson M, Bruch HP, Franzen B, Ried T, Bergmann T, Auer G, Jornvall H. Sequential proteome alterations during genesis and progression of colon cancer. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1246-1255
- 43 Yu B, Li SY, An P, Zhang YN, Liang ZJ, Yuan SJ, Cai HY. Comparative study of proteome between primary cancer and hepatic metastatic tumor in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2652-2656
- 44 Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Yamaguchi E, Nakagoe T, Ayabe H. Expression of adhesion molecules in hepatic metastases of colorectal carcinoma: relationship to primary tumours and prognosis after hepatic resection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1004-1009
- 45 Han SA, Chun H, Park CM, Kang SJ, Kim SH, Sohn D, Yun SH, Lee WY. Prognostic significance of beta-catenin in colorectal cancer with liver metastasis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 761-767

编辑 何燕 电编 李军亮

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 关于2006年度山西省期刊质量评估结果的通报

**本刊讯** 为推动期刊出版事业的繁荣和发展,中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅共同组织了2006年度期刊质量评估工作。此次参评的为2005年度山西省出版的196种期刊,其中,社科期刊110种、科技期刊86种。评估结果如下:一级(优秀)期刊共88种,其中社科期刊42种,科技期刊46种,包括世界胃肠病学杂志和世界华人消化杂志;二级期刊共103种,其中社科期刊64种,科技期刊39种;三级期刊共5种,其中社科期刊4种,科技期刊1种。(中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅)