

蛋白质组学在大肠癌研究中的应用

高丽丽, 孙自勤

高丽丽, 孙自勤, 辽宁医学院校外基地 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250061
作者贡献分布: 本文综述由高丽丽完成, 孙自勤审校.
通讯作者: 孙自勤, 主任医师, 250061, 山东省济南市, 辽宁医学院校外基地, 中国人民解放军济南军区总医院消化科.
zjqins@126.com
电话: 0531-51666541
收稿日期: 2009-08-28 修回日期: 2009-10-21
接受日期: 2009-10-26 在线出版日期: 2009-11-28

Application of proteomics in colorectal cancer research

Li-Li Gao, Zi-Qin Sun

Li-Li Gao, Zi-Qin Sun, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Liaoning Medical University, Jinan 250061, Shandong Province, China
Correspondence to: Zi-Qin Sun, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Liaoning Medical University, Jinan 250061, Shandong Province, China. zjqins@126.com
Received: 2009-08-28 Revised: 2009-10-21
Accepted: 2009-10-26 Published online: 2009-11-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in China. Its morbidity and mortality are increasing year by year. The emergence of proteomics has pushed colorectal cancer research forward. In this article, we will review the application of proteomics in the study of the diagnosis, pathogenesis and treatment of colorectal cancer.

Key Words: Proteomics; Colorectal cancer; Markers; Pathogenesis; Therapy; Protein library

Gao LL, Sun ZQ. Application of proteomics in colorectal cancer research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(33): 3431-3436

摘要

大肠癌是我国常见恶性肿瘤之一, 且发病率和死亡率呈逐年上升趋势. 蛋白质组学的出现, 使大肠癌的研究有了进一步的发展. 本文就国内外蛋白质组学在大肠癌诊断、发病机制、治疗等方面的研究进行综述.

关键词: 蛋白质组学; 大肠癌; 标志物; 发病机制; 治疗; 蛋白文库

高丽丽, 孙自勤. 蛋白质组学在大肠癌研究中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(33): 3431-3436
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3431.asp>

0 引言

随着规模庞大的基因组测序的完成, 人们逐渐认识到仅仅拥有完整的基因组序列并不能解释复杂的生命现象. 然而生命活动的体现者、遗传信息和生物功能的执行者-蛋白质也许能给出答案^[1], 因此蛋白质组学应运而生. 1994年, 澳大利亚Macquarie大学的Marc Wilkins和Keith Williams在意大利召开的一次科学会议上首次提出了“蛋白质组”的概念, 其意指基因组表达产生的所有相应的蛋白质^[2]. 而蛋白质组学是一门对某一生物或细胞在特定生理或病理状态下表达的所有蛋白质的特征、数量和功能进行系统性研究的科学^[3]. 可分为组成蛋白质组学、差异蛋白质组学、功能蛋白质组学、定量蛋白质组学等. 研究思路主要分为2种: (1)利用相关技术分离、获取、鉴定某一生物或细胞在特定生理和病理状态下表达的所有蛋白质, 建立蛋白质文库; (2)提取同一生物和细胞在不同状态下的差异蛋白, 对差异蛋白进行定性、定量、功能等各方面研究, 从而确定不同状态的特异标志物、发生机制、特异治疗方法等. 蛋白质组学的核心技术为2-D电泳和质谱分析; 研究标本可分为: 培养的细胞、生理或病理状态下的组织、各种体液等. 大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率迅速增长^[4]. 近年国内外众多学者将蛋白质组学应用于大肠癌的研究, 不论在大肠癌发生和进展的特异标志物及大肠癌的发病机制、治疗等方面均取得较多成就, 另也有部分学者建立了大肠癌的部分蛋白文库.

1 大肠癌的特异标志物

1.1 血清标志物

1.1.1 尼克酰胺-N-甲基转移酶(nicotinamide

背景资料
大肠癌是常见的消化系肿瘤之一, 早期检测和诊断是提高其生存率、改善预后的关键, 但目前仍缺乏特异的筛选标志物. 蛋白质组学的迅速发展为解决上述难题提供了可靠的途径.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

研发前沿
后基因组时代中, 生命科学的研究重心将从基因组学转移到蛋白质组学。蛋白质组学在大肠癌的敏感标志物、发生发展机制、治疗方法的研究等方面有着极为广阔的应用前景, 成为研究热点。

N-methyltransferase, NNMT)和复合酶体活化剂亚单位-3(proteasome activator complex subunit 3, PSME-3): Roessler *et al*对结直肠癌和配对的结直肠黏膜组织中的蛋白质进行双向凝胶电泳(2-DE), 其中结肠癌中特异表达的蛋白通过质谱分析鉴定, 并在血清中验证, 结果发现NNMT和PSME-3在大肠癌患者血清中特异表达^[5-6]。作者进一步用109例大肠癌患者、317例健康人、87例炎性肠病患者的血清样品比较其与CEA的灵敏度差异, 发现诊断大肠癌PSME-3与CEA灵敏度相似, 而NNMT比CEA灵敏度高。

1.1.2 CRMP-2: 通过分析由12种癌种发育成的细胞株, Wu *et al*^[7]认为CRMP-2是大肠癌的血清标志物, 并进一步用201例大肠癌患者和210例健康人的血清样品验证, 发现单独应用CRMP-2诊断大肠癌灵敏度高于CEA, 但特异度差, 而联合应用CEA和CRMP-2比单独应用任何一项灵敏度和特异度都高。

1.1.3 S100A8和S100A9: Kim *et al*^[8]用2D-DIGE电泳的方法, 在一个比较窄的pH值范围内(pH 5.5-6.7)比较正常大肠黏膜和大肠癌之间的差异蛋白, 发现大肠癌中有34种蛋白高表达、17种蛋白低表达。然后通过质谱分析的方法确定这些蛋白。对于其中显著高表达的腺苷高半胱氨酸酶、nm23-H1、S100A8、S100A9进一步通过RT-PCR、Western blot验证, 均提示大肠癌中显著高表达。而免疫组织化学提示S100A8、S100A9在大肠癌中显著高表达, 腺苷高半胱氨酸酶、nm23-H1在大肠癌中高表达。作者进一步取健康志愿者、大肠腺瘤患者、大肠癌患者的血清, 通过Western blot的方法检验血清中S100A8、S100A9, 并去CEA对比, 发现CEA检测大肠癌的灵敏性为78%, S100A8的灵敏性为91%, S100A9的灵敏性为89%, 且与对照组相比S100A8和S100A9对早期大肠癌的检出率更高。作者建议将S100A8和S100A9作为一种大肠癌的血清标志物。

1.1.4 肌间线蛋白: Ma *et al*^[9]用双向电泳的方法分析大肠癌和正常大肠黏膜之间的差异蛋白, 并用质谱分析的方法确定蛋白。对于其中大肠癌中高表达的肌间线蛋白(desmin)进一步通过RT-PCR、Western blot验证, 均提示在大肠癌中高表达。而免疫组织化学则证实肌间线蛋白在大肠癌中高表达, 且与大肠癌的分期和预后相关。作者通过一种灵敏的免疫测定的方法, 检测健康志愿者和大肠癌患者的血清, 结果发现肌

间线蛋白在大肠癌中显著高表达, 且与预后和分期相关。作者建议将肌间线蛋白作为一种新的大肠癌血清学标志物。

1.2 组织特异标志物 通过对正常大肠黏膜和大肠癌原发灶进行双向凝胶电泳和质谱分析, Alfonso *et al*^[10]发现膜融合蛋白IV(annexinIV)、MAT-1上调, NCF-2、PMM-2下调。其中膜融合蛋白IV是一种钙结合蛋白, 与细胞间的相互联系和信号传导相关; 相同的方法Kim *et al*^[11]发现大肠癌中硒结合蛋白1(selenium-binding protein 1, SELENBP1)显著低表达。并用RT-PCR、Western blot验证。作者另取8个同时患有大肠腺瘤和大肠癌的患者的大肠腺瘤和大肠癌组织标本, 通过免疫组织化学和Western blot的方法验证1个大肠腺瘤和8个大肠癌中都存在SELENBP1缺失, 且通过组织芯片的方法分析240个II期、III期大肠癌组织作者发现SELENBP1含量越低, 预后越差。Rho *et al*^[12]通过肝素分段浓缩的方法处理大肠癌和正常大肠黏膜组织, 然后进行双向凝胶电泳和质谱分析。发现了56种差异蛋白, 其中32个低含量蛋白只有通过肝素分段处理后才能显现。而这32种蛋白中大部分与组织的低氧适应有关。其中5种蛋白(蛋白酶体亚基类型7、血红蛋白 α 亚单位、过氧化还原酶、精氨酸琥珀酸合成酶、信号识别颗粒9 kDa蛋白)通过了Western blot和免疫组织化学的进一步验证。

2 大肠癌发生及进展机制

2.1 大肠癌发生的机制 我国学者Wang *et al*^[13]收集10例既患有大肠癌又患有大肠腺瘤病例, 然后用双向凝胶电泳的方法分析这10例患者中正常大肠黏膜、大肠腺瘤、大肠癌之间的差异蛋白, 结果发现与癌和正常组织比较, 腺瘤中有27个差异蛋白。其中与正常组织相比, 腺瘤中有17种蛋白表达上调、6种表达下调; 与大肠癌相比, 腺瘤中有4种蛋白表达下调, 没有上调表达的蛋白。作者进一步用Western blot的方法检验发现的差异蛋白, 发现Mimecan在腺瘤和癌中都不表达, 仅在正常组织中表达; 而TXNDC5在腺瘤和癌中都表达, 而在正常组织中不表达。研究证实大肠腺瘤是大肠癌发生的癌前病变^[4], 因此Mimecan的缺失和TXNDC5的过表达有可能与大肠癌的发生相关。

慢性炎症是大肠癌发生过程中的重要机制之一。Yasui *et al*^[14]用氧化偶氮甲烷(azoxymethane)

和右旋糖酐普罗比妥硫酸钠处理小鼠, 使其发生大肠炎继而发生大肠癌, 取处理好的小鼠的大肠癌组织和正常大肠黏膜组织做双向电泳, 比较其差异蛋白, 发现的差异蛋白用质谱分析的方法确定其名称, 最终他们发现21种差异蛋白. 在大肠癌中5种蛋白明显高表达(β -肌球蛋白、肌球蛋白1 α 型b、S100A9和一种未知蛋白), 16种蛋白明显低表达(硒相关蛋白1、HMG-CoA合酶、硫氧还蛋白、半胱氨酸过氧化还原蛋白、细胞色素C氧化酶和7种未知蛋白), 这些蛋白的功能涉及代谢、抗氧化、黏蛋白产生、炎症等. 这些发现可能为炎症相关的大肠癌的机制提供一些参考, 而且可能会为炎症相关性大肠癌提供治疗和预防的策略提供参考.

2.2 大肠癌的信号转导机制 尽管现在的科研方法无法研究某一特定生命活动的相关蛋白, 但却可以研究信号转导途径的特定蛋白, 因为信号转导途径含有比其他生命活动中更多的调节大量蛋白的酶, 改变某一信号传导途径中的信号可以在蛋白中生“足迹”, 而这些足迹是可以被检测到的^[15].

WNT/ β 连环蛋白途径是大肠癌发生过程中重要的信号转导途径之一, 很多学者通过蛋白质组学的方法, 对于此信号转导途径有了进一步的认识. Major *et al*^[16]用串联亲和蛋白提纯法提纯与 β 连环蛋白相关的蛋白, 并通过质谱分析确定这些蛋白的名称, 通过一系列功能分析, 发现一种由在肾母细胞瘤中突变的基因编码的蛋白WTX可以破坏 β 连环蛋白的降解, 从而破坏WNT/ β 连环蛋白信号转导途径, 促进大肠癌的发生. 在此信号转导途径中, β 连环蛋白激活转录T细胞因子4(T-cell factor 4, TCF-4)是促进大肠癌发生的重要因素, 然而 β 连环蛋白没有任何在细胞核内存在的证据. 为了解 β 连环蛋白如何入核及如何形成TCF-4核蛋白复合物, Shitashige *et al*^[17]用抗TCF-4抗体免疫沉淀大肠癌细胞株HCT-116和DLD1, 并直接用nanoflew液相色谱的方法分析蛋白, 用质谱分析的方法确定蛋白名称, WNT信号转导途径中的核孔核膜复合体蛋白通过蛋白修饰、荧光指示、集落形成测定等方法评估, 结果发现: TCF-4与许多核孔核膜蛋白复合物相互作用, 包括Ras相关核蛋白(Ran)、Ran黏合蛋白2、Ran鸟苷三磷酸酶激活蛋白1; TCF-4的蛋白修饰作用可以增加TCF-4和 β 连环蛋白之间的作用; 核孔核膜复合体蛋白的过表达可增加TCF-4和 β 连环蛋白的入核, 并增

强转录活性; 核孔核膜复合体蛋白可以增强大肠癌细胞的生长. 由此Shitashige *et al*认为核孔核膜复合体蛋白可作为WNT信号转导途径中的新的调节因子, 而干扰TCF-4和 β 连环蛋白之间相互作用的药物有可能会破坏WNT信号转导途径, 从而抑制大肠癌的生长.

2.3 大肠癌的代谢机制 Mazzanti *et al*^[18]用双向凝胶电泳的方法分析大肠癌和正常大肠黏膜之间的差异蛋白, 并对其中涉及代谢途径的蛋白, 尤其是涉及线粒体及脂肪酸和碳水化合物代谢相关的蛋白进行鉴定和分析, 结果发现肿瘤组织主要以 β 氧化作用以主要的能量供应, 而正常大肠黏膜主要以糖的无氧酵解为主要的能量供应; 同时发现: 肿瘤组织因缺失Na-K-ATP酶 β 1亚单位而导致Na、K循环障碍; 肿瘤组织的线粒体凋亡途径被激活. 并认为以上3种改变与肿瘤的发生密切相关.

2.4 大肠癌的转移机制 大肠癌的转移一直都是影响大肠癌预后的关键因素, 阐明大肠癌的转移机制对于了解大肠癌的进展、研究治疗策略都有重要的意义. Katayama *et al*^[19]取同一患者大肠癌原发灶肿瘤组织和转移淋巴结中的转移组织分别培养细胞株SW480和SW620, 然后以双向凝胶差异电泳的方法分析2种细胞株之间的差异蛋白, 发现与由大肠癌原发灶肿瘤组织转化而来的SW480细胞株相比, 由淋巴结中转移组织转化而来的SW620细胞株中 α 烯醇酶、磷酸丙糖异构酶显著高表达, 而膜联蛋白显著低表达, 提示 α 烯醇酶、磷酸丙糖异构酶以及膜联蛋白的缺失可能与大肠癌的淋巴结转移相关. 我国学者Pei *et al*^[20]将大肠癌患者按有无淋巴结转移分为2组, 用双向电泳的方法分别比较2组中大肠癌原发灶和正常大肠黏膜之间的差异蛋白, 用质谱分析的方法确定蛋白的名称, 然后再比较2组之间差异蛋白的区别, 最后通过Western blot和免疫组织化学的方法进一步验证两组之间的差异蛋白. 发现与大肠癌无淋巴结转移组较大肠癌淋巴结转移组热休克蛋白27(Hsp27)、谷胱甘肽S-转移酶、膜联蛋白II明显高表达, 而脂肪酸相关蛋白明显低表达, 认为这些蛋白与大肠癌的淋巴结转移相关. Chang *et al*^[21]通过双向电泳的方法分析发生大肠癌肝转移患者的正常大肠黏膜、大肠癌原发灶、正常肝脏组织、大肠癌肝转移灶之间的差异蛋白, 并以质谱分析确定蛋白名称. 结果发现大肠癌肝转移灶中线粒体FOF-1-ATP合酶 α 亚单位显著增高. 并通过

创新盘点
本文较详细全面的总结了近几年国内外有关蛋白质组学在大肠癌各个方面的研究应用, 为大肠癌蛋白质组学的研究提供一定参考.

应用要点

本文对大肠癌的发生、发展及对于各种治疗的敏感特异蛋白做了总结,为研究大肠癌的诊断、治疗提供新的思路。

免疫组织化学的方法验证,发现大肠癌肝转移灶中线粒体FOF-1-ATP合酶 α 亚单位、 δ 亚单位在大肠癌肝转移灶中较正常大肠黏膜、大肠癌原发灶、正常肝组织中高,线粒体FOF-1-ATP合酶 α 亚单位、 δ 亚单位与大肠癌的分期和肝转移相关,线粒体FOF-1-ATP合酶 δ 亚单位与血管侵袭和远处转移相关。将线粒体FOF-1-ATP合酶 α 亚单位、 δ 亚单位转染干扰小RNA后可降低人类大肠癌细胞株在体外实验的侵袭能力。由此认为FOF-1-ATP合酶 α 亚单位与大肠癌的肝转移相关。

3 研究大肠癌对各种治疗的反应

联合化疗和放疗是目前针对进展期直肠癌患者的标准疗法,但个体间放疗的敏感性存在很大差异,而目前没有一种有效的检测放疗敏感性的方法。Allal *et al*^[22]收集17例进展期直肠癌患者,肠镜下取直肠癌原发灶组织活检,活检后给予50 Gy剂量的放射治疗,然后手术切除病灶。将活检取得的放疗前的直肠癌组织与手术取得的放疗后的直肠癌组织进行双向凝胶电泳,将其中的差异蛋白通过质谱分析的方法进行鉴定。结果发现以下蛋白可能跟放疗敏感性相关:膜联蛋白、 β 微管蛋白、降钙素、组织蛋白酶D、可溶性抗药性相关钙结合蛋白、突触融合蛋白、原肌球蛋白调节蛋白^[22]。其中 β 微管蛋白是很著名的与放疗敏感性相关的蛋白,并且他还是一种大肠癌中新的药物治疗的分子靶向位点,比如:泰索帝。

表皮生长因子受体络氨酸激酶抑制剂是一种常见的抗肿瘤生物制剂,临床上个体间的敏感性差异显著。Loeffler-Ragg *et al*^[23]选择4种表皮生长因子(EGFR)阳性的大肠癌细胞株:Caco-2、DiFi、HRT-18、HT-29,分别用表皮生长因子受体络氨酸激酶抑制剂吉非替尼治疗,然后利用双向凝胶电泳的方法分析对吉非替尼有反应和无反应的细胞株之间的差异蛋白,并用质谱分析的方法鉴定这些差异蛋白。结果发现12种差异蛋白,这12种差异蛋白主要涉及代谢途径,尤其涉及恶性生长途径。在这12种蛋白中,有4种已知与EGFR的信号传导途径相关。其中泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)和半乳糖素-3(galectin-3)在反应株中过表达,而脂肪酰相关蛋白(E-FABP)和Hsp27在无反应株中过表达,提示E-FABP和Hsp27与大肠癌对表皮生长因子受体络氨酸激酶抑制剂的耐药性相关。

5-FU是大肠癌化疗中的有效药物,但好多

患者存在耐药性,为研究5-FU耐药相关蛋白,Tanakas *et al*^[24]用双向电泳的方法分析大肠癌细胞株DLD-1和对5-FU耐药的DLD-1的亚型DLD-1/5-FU之间的差异蛋白,并用质谱分析的方法确定蛋白的名称。发现5种显著高表达的蛋白:不均一核糖核蛋白G、线粒体转录因子A、组蛋白H2B、组蛋白H4、核糖体蛋白L3。这几种蛋白大部分都可以保护细胞免受DNA损伤。而为了研究5-FU反应相关蛋白,Wong *et al*^[25]选择大肠癌细胞株SW480,对其进行5-FU化疗,然后以双向电泳的方法分析治疗前和治疗后的细胞株的差异蛋白,发现Hsp27、Hsp70、抗氧化蛋白perxiredoxin可能是5-FU反应相关蛋白,并进一步通过细胞免疫的方法确定。

4 挖掘新的分子靶向作用位点

莱菔硫烷的化疗机制以前一直认为与其激活II期解毒酶活性相关,Mastrangelo *et al*^[26]用蛋白质组学的方法发现了莱菔硫烷的新的作用靶点。Mastrangelo *et al*给予大肠癌细胞株Caco-2 5 μ mol/L莱菔硫烷治疗48 h,以双向电泳的方法分析给予治疗组和未给予治疗组之间的差异蛋白,以质谱分析的方法确定蛋白的名称。发现治疗后的5羟色胺(3)明显减少。为了进一步研究双向电泳提示的结果,对5羟色胺(3A)、5羟色胺(1A)、5羟色胺(2C)、5羟色胺重吸收载体进行Western blot,结果发现给予莱菔硫烷治疗后5羟色胺受体呈剂量相关性减少,且烟碱乙酰胆碱受体增加。所以5羟色胺受体可能是莱菔硫烷的新的作用靶点,对新的治疗方法的发现有一定的参考价值。

5 研究某种基因在大肠癌中的作用

Stühler *et al*^[27]通过双向电泳的方法研究转染与假性转染抑癌基因Smad4的大肠癌细胞株SW480之间的差异蛋白,发现并通过质谱分析的方法鉴定了47个蛋白,通过分析这些差异蛋白发现Smad4可能通过参与细胞凋亡、分化来抑制大肠癌的发生和进展。Tiam1是一种新发现的与大肠癌转移相关的基因,是一种鸟嘌呤核苷酸交换因子,可以激活Ras基因。为了更好地了解Tiam1的作用机制,Liu *et al*^[28]用转染和假性转染了Tiam1的大肠癌细胞株HT29进行双向电泳,发现两者之间的差异蛋白,然后用质谱分析的方法确定了11种蛋白,最后用RT-PCR、Western blot的方法验证这11种蛋白。结果发现

转染了Tiam1的大肠癌细胞株可以上调热休克蛋白27、谷胱甘肽S-转移酶等,并可下调表达膜联蛋白IV. 研究表明Tiam1可能直接或间接参与了这些蛋白的调节,这将对研究Tiam1的作用机制有很大帮助.

6 大肠癌细胞株的蛋白质文库

Simpson *et al*^[29]对结肠癌细胞系 LIM1215进行了蛋白质组学分析,鉴定出了284个蛋白(包括92个膜蛋白),建立了结肠癌细胞系LIM1215膜蛋白数据库,为寻找结肠癌特异性生物标志物,早期发现和监测肿瘤提供了膜蛋白质数据库基础.

7 结论

尽管蛋白质组学技术对于我们进一步研究大肠癌提供了强有力的支持,但我们还应看到蛋白质组技术的不足. 用于蛋白分离的双向凝胶电泳对于极酸、极碱以及低丰度的蛋白分离效果差,且无法实现高通量、自动化的操作极大地限制了我们蛋白质组的研究;蛋白质组研究的各类标本都存在各自缺点:组织标本混杂因素太多,较难取得单纯的肿瘤或正常组织细胞,而培养的细胞株虽是单纯肿瘤或正常组织细胞发育而来,却与肿瘤细胞和正常组织细胞存在较大差异,无法完全代表肿瘤组织或正常组织. 然而蛋白质组学技术毕竟使我们对大肠癌的研究更深入了一步,相信随着新技术的不断改进,蛋白质组会给我们带来更多的惊喜.

8 参考文献

- 1 詹启敏. 分子肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 285
- 2 Witzmann F, Clack J, Fultz C, Jarnot B. Two-dimensional electrophoretic mapping of hepatic and renal stress proteins. *Electrophoresis* 1995; 16: 451-459
- 3 Peng J, Gygi SP. Proteomics: the move to mixtures. *J Mass Spectrom* 2001; 36: 1083-1091
- 4 陈灏珠. 实用内科学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1920-1921
- 5 Roessler M, Rollinger W, Palme S, Hagmann ML, Berndt P, Engel AM, Schneidinger B, Pfeffer M, Andres H, Karl J, Bodenmüller H, Rüschoff J, Henkel T, Rohr G, Rossol S, Rösch W, Langen H, Zolg W, Tacke M. Identification of nicotinamide N-methyltransferase as a novel serum tumor marker for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6550-6557
- 6 Roessler M, Rollinger W, Mantovani-Endl L, Hagmann ML, Palme S, Berndt P, Engel AM, Pfeffer M, Karl J, Bodenmüller H, Rüschoff J, Henkel T, Rohr G, Rossol S, Rösch W, Langen H, Zolg W, Tacke M. Identification of PSME3 as a novel serum tumor marker for colorectal cancer by combining two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with a strictly mass spectrometry-based approach for data analysis. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 2092-2101
- 7 Wu CC, Chen HC, Chen SJ, Liu HP, Hsieh YY, Yu CJ, Tang R, Hsieh LL, Yu JS, Chang YS. Identification of collapsin response mediator protein-2 as a potential marker of colorectal carcinoma by comparative analysis of cancer cell secretomes. *Proteomics* 2008; 8: 316-332
- 8 Kim HJ, Kang HJ, Lee H, Lee ST, Yu MH, Kim H, Lee C. Identification of S100A8 and S100A9 as serological markers for colorectal cancer. *J Proteome Res* 2009; 8: 1368-1379
- 9 Ma Y, Peng J, Liu W, Zhang P, Huang L, Gao B, Shen T, Zhou Y, Chen H, Chu Z, Zhang M, Qin H. Proteomics identification of desmin as a potential oncofetal diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *Mol Cell Proteomics* 2009; 8: 1878-1890
- 10 Alfonso P, Núñez A, Madoz-Gurpide J, Lombardia L, Sánchez L, Casal JI. Proteomic expression analysis of colorectal cancer by two-dimensional differential gel electrophoresis. *Proteomics* 2005; 5: 2602-2611
- 11 Kim H, Kang HJ, You KT, Kim SH, Lee KY, Kim TI, Kim C, Song SY, Kim HJ, Lee C, Kim H. Suppression of human selenium-binding protein 1 is a late event in colorectal carcinogenesis and is associated with poor survival. *Proteomics* 2006; 6: 3466-3476
- 12 Rho JH, Qin S, Wang JY, Roehrl MH. Proteomic expression analysis of surgical human colorectal cancer tissues: up-regulation of PSB7, PRDX1, and SRP9 and hypoxic adaptation in cancer. *J Proteome Res* 2008; 7: 2959-2972
- 13 Wang Y, Ma Y, Lü B, Xu E, Huang Q, Lai M. Differential expression of mimecan and thioredoxin domain-containing protein 5 in colorectal adenoma and cancer: a proteomic study. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232: 1152-1159
- 14 Yasui Y, Tanaka T. Protein expression analysis of inflammation-related colon carcinogenesis. *J Carcinog* 2009; 8: 10
- 15 Resing KA. Analysis of signaling pathways using functional proteomics. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 971: 608-614
- 16 Major MB, Camp ND, Berndt JD, Yi X, Goldenberg SJ, Hubbert C, Biechele TL, Gingras AC, Zheng N, Maccoss MJ, Angers S, Moon RT. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/beta-catenin signaling. *Science* 2007; 316: 1043-1046
- 17 Shitashige M, Satow R, Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Regulation of Wnt signaling by the nuclear pore complex. *Gastroenterology* 2008; 134: 1961-1971, 1971.e1-e4
- 18 Mazzanti R, Solazzo M, Fantappiè O, Elfering S, Pantaleo P, Bechi P, Cianchi F, Ettl A, Giulivi C. Differential expression proteomics of human colon cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1329-G1338
- 19 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
- 20 Pei H, Zhu H, Zeng S, Li Y, Yang H, Shen L, Chen

同行评价

本文较详细综述了蛋白质组学在大肠癌的研究进展,学术价值较好,对该领域的研究有一定参考价值.

- J, Zeng L, Fan J, Li X, Gong Y, Shen H. Proteome analysis and tissue microarray for profiling protein markers associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Proteome Res* 2007; 6: 2495-2501
- 21 Chang HJ, Lee MR, Hong SH, Yoo BC, Shin YK, Jeong JY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Identification of mitochondrial FoF1-ATP synthase involved in liver metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1184-1191
- 22 Allal AS, Kähne T, Reverdin AK, Lippert H, Schlegel W, Reymond MA. Radioresistance-related proteins in rectal cancer. *Proteomics* 2004; 4: 2261-2269
- 23 Loeffler-Ragg J, Skvortsov S, Sarg B, Skvortsova I, Witsch-Baumgartner M, Mueller D, Lindner H, Zwierzina H. Gefitinib-responsive EGFR-positive colorectal cancers have different proteome profiles from non-responsive cell lines. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2338-2346
- 24 Tanaka S, Sakai A, Kimura K, Yoshida H, Fushitani H, Ogata A, Miyamoto A, Fukushima M, Wada A, Tanigawa N. Proteomic analysis of the basic proteins in 5-fluorouracil resistance of human colon cancer cell line using the radical-free and highly reducing method of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Int J Oncol* 2008; 33: 361-370
- 25 Wong CS, Wong VW, Chan CM, Ma BB, Hui EP, Wong MC, Lam MY, Au TC, Chan WH, Cheuk W, Chan AT. Identification of 5-fluorouracil response proteins in colorectal carcinoma cell line SW480 by two-dimensional electrophoresis and MALDI-TOF mass spectrometry. *Oncol Rep* 2008; 20: 89-98
- 26 Mastrangelo L, Cassidy A, Mulholland F, Wang W, Bao Y. Serotonin receptors, novel targets of sulforaphane identified by proteomic analysis in Caco-2 cells. *Cancer Res* 2008; 68: 5487-5491
- 27 Stühler K, Köper K, Pfeiffer K, Tagariello A, Souquet M, Schwarte-Waldhoff I, Hahn SA, Schmiegeler W, Meyer HE. Differential proteome analysis of colon carcinoma cell line SW480 after reconstitution of the tumour suppressor Smad4. *Anal Bioanal Chem* 2006; 386: 1603-1612
- 28 Liu L, Zhao L, Zhang Y, Zhang Q, Ding Y. Proteomic analysis of Tiam1-mediated metastasis in colorectal cancer. *Cell Biol Int* 2007; 31: 805-814
- 29 Simpson RJ, Connolly LM, Eddes JS, Pereira JJ, Moritz RL, Reid GE. Proteomic analysis of the human colon carcinoma cell line (LIM 1215): development of a membrane protein database. *Electrophoresis* 2000; 21: 1707-1732

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》中文摘要要求

本刊讯 本刊中文摘要必须在350字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值). (科学编辑: 李军亮 2009-11-28)