

蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初

背景资料

蛋白质组学是指细胞或组织基因组所表达的全部蛋白质。对蛋白质组学的研究可以从整体的角度分析细胞内动态变化的蛋白质组成表达水平与修饰状态, 了解蛋白质之间的相互作用与联系揭示蛋白质功能与细胞生命活动规律。

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室 湖南省长沙市 410008

陈主初, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤与蛋白质组学的相关研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2014CBA02004。

作者贡献分布: 本文综述由黄会超与严璐写作完成; 邵美英参与修改; 陈主初提出框架、修改及审核。

通讯作者: 陈主初, 教授, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室. chenzhuchu@126.com
电话: 0731-84327608

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Advances in proteomic study of colorectal cancer

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2014CBA02004.

Correspondence to: Zhu-Chu Chen, Professor, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China. chenzhuchu@126.com

Received: 2016-05-04
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 华东, 教授, 主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)肿瘤内科

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors and the fourth cause of cancer-related mortality. It is not easy to be found at the early stage and therefore has a poor prognosis. Thus, new molecular biomarkers are required to improve early diagnosis and discover new effective therapeutic targets. Advances in proteomic technologies have greatly enhanced our understanding of the pathogenesis of colorectal cancer at the protein level, and improved our ability of early diagnosis and treatment. Proteomic studies of colorectal tissues, serum and cell lines have identified differentially expressed proteins, new potential diagnostic biomarkers and clinical drug targets. This article reviews the advances in proteomic study of colorectal cancer in recent years.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Proteomics; Advance

Huang HC, Yan L, Shao MY, Chen ZC. Advances in proteomic study of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3870-3876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3870>

摘要

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 高居癌症致死病的第4位。早期不易发现、预后差, 因此需要寻找新型的分子标志物来提高早期诊断, 并发现有效的治疗新靶点。蛋白质组学技术的发展, 有助于在蛋白质水平上更

好的阐述结直肠癌的发病机制、进而提高早期诊断和治疗能力。近年来, 蛋白质组学通过提供大规模高通量的蛋白质分析技术手段, 在组织、血清、细胞等不同水平鉴定出多种结直肠癌的差异表达蛋白, 并发现新的潜在诊断标志物和临床药物治疗靶点。本文就近年来结直肠癌蛋白质组学研究进展进行简要介绍。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 蛋白质组学; 进展

核心提要: 蛋白质组学研究方法在阐述结直肠癌发病机制、发现新的肿瘤标志物及治疗靶点方面具有重要意义, 可以在组织、血清、细胞等不同水平进行研究, 有助于从源头上揭示结直肠癌生物学特性变化规律及原因。

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初. 蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3870-3876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3870>

0 引言

在世界范围内结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在各种恶性肿瘤中居第3位, 死亡率居第4位^[1-3]。世界卫生组织统计, 全世界每年约有100万结直肠癌新发病例, 其中约有50万人死于结直肠癌。结直肠癌早期发现的5年生存率是90%, 但结直肠癌发病隐匿, 早期无明显症状, 缺乏特异性高、敏感性强的筛查手段, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 预后差^[4,5], 发生远处转移的患者5年生存率不足5%^[6]。因此, 阐述结直肠癌的发病机制, 寻找早期诊断的肿瘤标志物 and 新的治疗方法成为结直肠癌研究的热点。近年来随着蛋白质组学及其相关技术的发展, 有关结直肠癌发生发展的机制、相关肿瘤标志物和药物治疗靶点的研究得到快速发展。

蛋白质组的概念最早是由Wilkins在1994年提出, 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质^[7]。蛋白质组学是以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识。

结直肠癌是蛋白质组学研究的重要领域, 研究者运用蛋白质组学相关技术, 比较结直肠癌细胞、组织和正常细胞、组织中蛋白质在表达数量、表达位置、修饰状态上的差异, 发现与肿瘤发生发展相关的蛋白质或特异性蛋白质, 从而为研究疾病的发病机制、寻找肿瘤标志物和药物治疗靶点提供线索。国内外学者主要在组织、血清和细胞等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 并取得了一定成果。

1 组织水平

有研究^[8]表明硒结合蛋白1(selenium binding protein 1, SBP1)可以抑制肿瘤细胞增殖, 但其作用机制不清。Ying等^[9]用HCT116-Act和HCT116-TetSBP1细胞在小鼠体内成功复制结直肠癌模型, 为进一步探讨SBP1蛋白抑制肿瘤的机制, 使用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术, 分析得到132个差异表达蛋白, 53个表达上调, 79个表达下调; 其中13个脂质代谢相关蛋白, 包括表达上调的DKK1、DHCR7、ANXA4、AGPAT5、热休克60 kDa蛋白(heat shock 60 kDa protein, HSP60), 表达下调的LPCAT2、BPIFA3、PPIA、FABP4、GPX5、GAPDH、NME2、ALDH2蛋白, 7个糖代谢相关蛋白(GAA、GAPDH、ALDH2、Thioredoxin、ENO3、UGDH和Lumican)全部表达下调, 并用免疫印迹法验证了上述结果, 这对于理解SBP1蛋白抑制肿瘤生长、转移的机制有重要意义。

绞股蓝具有良好的抗肿瘤作用^[10], 并被广泛应用于临床, 为了进一步探讨绞股蓝皂苷(gypenosides, Gps)的抗肿瘤机制, Tai等^[11]用双向凝胶电泳技术, 比较了使用Gps治疗后小鼠结直肠癌组织和对照组未使用Gps治疗的小鼠结直肠癌组织, 发现40种差异表达蛋白, 其中28个在治疗组中表达上调, 12个表达下调。经Western blot验证Prdx1和Prdx2蛋白在治疗组表达上调, Raf-1表达下调, 这表明Gps可能是通过上调Prdx1和Prdx2蛋白表达、抑制RAS信号通路发挥抗肿瘤作用。

Yin等^[12]为了研究结直肠癌不同发展阶段差异蛋白的表达, 并寻找可预测转移的分子标志物, 从30例不同临床分期的结直肠癌标

■ 研究前沿

蛋白质组学不仅在结直肠癌中应用广泛, 在其他肿瘤研究中亦发挥着重要作用。蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要。

■ 相关报道

1994年澳大利亚学者就开始利用蛋白质组学进行研究, 蛋白质组学在肿瘤研究中发挥重要作用, 对阐述疾病的病因、研发新的治疗方法、预后评估等提供了重要信息。

本中提取蛋白, 使用蛋白质非标记定量技术、iTRAQ技术分析不同临床分期结直肠癌标本的蛋白表达水平, 分别鉴定出1017个和6294个差异表达蛋白, 通过蛋白质功能分析, 发现3个蛋白ARP3、VTN、ITA5可能成为预测结直肠癌转移的分子标志物, 其中ARP3、VTN在转移性结直肠癌标本中表达上调, ITA5表达下调, 并经蛋白质免疫印迹法、MS验证。这对早期发现结直肠癌转移有重要意义。

为了早期诊断肿瘤, 提高结直肠癌患者预后, Fan等^[13]使用蛋白非标记定量技术、LC-MS/MS技术, 比较结直肠癌组织和正常黏膜组织蛋白表达水平, 发现67个差异表达蛋白, 其中TPM3、ERp29、CAMP和HSPA8 4种蛋白经蛋白质免疫印迹法、免疫组织化学验证, 在结直肠癌组织中高表达, 准确率达70%以上, 该研究表明这4种蛋白可能成为诊断结直肠癌的分子标志物, 对提高结直肠癌早期诊断率有益。同样, Besson等^[14]用定量蛋白组学的方法, 分析结直肠癌发展的不同阶段, 结果发现555个差异表达蛋白, 其中人类溴素蛋白4(olfactomedin-4, OLFM4)在结直肠癌的早期呈现过表达, 有可能成为结直肠癌的标志物, 实验也证实OLFM4是受Ras-核因子- κ B通路调控并激活的, 该通路是结直肠癌发生发展中的主要通路。结直肠癌组织由正常到癌变, 可出现一系列蛋白质表达变化^[15-20]。Peng等^[21]利用iTRAQ 2D LC-MS/MS技术对结直肠癌组织由正常到癌变进行研究, 共鉴定出346种差异蛋白, 其中DMBT1、S100A9、Galectin-10和S100A8这4种差异蛋白进一步经免疫组织化学实验验证。这些差异蛋白参与细胞周期、细胞黏附、蛋白合成等多种生物功能, 这为进一步研究结直肠癌的恶变、转移等机制提供了线索。

肿瘤发生是多基因、多步骤的过程。Karczmarski等^[22]使用SDS-PAGE和LC-MS/MS技术, 分析结直肠癌组织和正常黏膜组织, 发现结直肠癌组织中组蛋白在4个位点(H3K27Ac、H3K27Tr、H3K79Ac和H2BS64Ph)的翻译后修饰有明显差异性, 并首次发现组蛋白H3第27位赖氨酸的乙酰化(H3K27Ac)在肿瘤组织中明显增多, 这为进一步阐述结直肠癌的发病机制提供可能。Chen等^[23]使用蛋白质组学方法, 对结直肠癌组织

和癌旁组织进行研究, 发现结直肠癌组织中CUEDC2蛋白表达明显减少, 且其表达受miR-324-5p调控, 并进一步用动物试验发现敲除CUEDC2的小鼠更易发生结直肠癌, 这对理解结直肠癌复杂的发病机制有重要意义。

2 血清水平

目前常用的诊断结直肠癌的方法有电子结肠镜、大便隐血实验、钡餐双重造影、CEA、CA199等, 但这些检查方法具有费用高、操作复杂、敏感性和特异性低等缺点, 因此需要寻找敏感性和特异性高、无创、操作简单的检测手段。血清标本容易获得, 创伤小, 因此血清水平蛋白质研究成为寻找新的肿瘤标志物的重要途径。

蛋白质组学技术已经广泛应用到肿瘤相关分子标志物的检测中^[14,24-27], 尤其是在结直肠癌领域的研究。Lim等^[4]使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对结直肠癌患者和正常对照组患者血清进行比较, 发现23个差异表达蛋白, 经酶标免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)验证, 检测出载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)在结直肠癌患者血清中高表达, 这可能成为结直肠癌早期诊断的分子标志物。Ivancic等^[28]应用定量蛋白质组学技术, 对成功复制的小鼠结肠癌模型血清进行研究, 发现表皮生长因子受体、LRG1、ITIH4和F5可能成为早期诊断结直肠癌的标志物。Bertuzz等^[29]对结直肠癌患者和健康人的血清使用LC-ESI-MS/MS技术进行分析, 发现CLU蛋白可能成为结直肠癌早期诊断的标志物。

Fan等^[30]对结直肠癌患者和健康志愿者的血清进行蛋白质组学研究, 基于弱阳离子磁珠多肽固相分离技术(MB-WCX)和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF-MS), 结果发现, 质荷比(m/z)为1208、1467、1505、1618、1656和4215的6种蛋白联合诊断结直肠癌有很高的敏感性和特异性(分别为94.44%和94.29%), 而且证实质荷比为1505和1618的两种蛋白分别是 α 2-HS糖蛋白前体和 β 微管蛋白, 因此我们认为这两种蛋白可能和结直肠癌的发病机制有关, 并可能成为诊断结直肠癌的标志物。

晚期结直肠癌患者使用抗血管内皮生长

因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体, 如贝伐单抗, 可延长生存期^[31], 但有研究^[32,33]表明, 只有不足50%的晚期结直肠癌患者可从该治疗中获益. 目前缺乏一类分子标志物来预测结直肠癌患者是否能从贝伐单抗治疗中获益. Martin等^[34]把使用贝伐单抗治疗的晚期结直肠癌患者根据其无进展生存期分为可获益组和无获益组, 使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对两组患者血清蛋白进行分析, 共检测到68个差异表达蛋白, 其中3种蛋白: 载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE), 血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)和维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)经ELISA验证和患者无进展生存期、总生存期有关, 可能成为预测晚期结直肠癌患者使用贝伐单抗治疗是否有效的分子标志物, 但这仍需大规模的临床试验进一步验证.

3 细胞水平

细胞水平蛋白质组学研究是肿瘤研究的重要模型, 可行性强, 可进行干扰或处理观察效果, 为药物疗效、作用机制、耐药性等研究提供较好的实验模型.

Lee等^[35]使用二维凝胶电泳、免疫印迹等技术, 对11组结直肠癌细胞系分别采用贝伐单抗、辛伐他汀、贝伐单抗+辛伐他汀治疗法进行试验, 发现辛伐他汀可以通过抑制血管生成素2、BiP和HSP90a生成来抑制肿瘤细胞的活性、侵袭性, 且贝伐单抗联合辛伐他汀治疗可以更明显抑制肿瘤生长、转移. 该研究不仅首次证实辛伐他汀抗血管形成的机制, 也为临床治疗结直肠癌提供了新的方法.

有研究^[36-38]证实咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)具有抗肿瘤细胞增殖的作用, 但其作用机制不清. He等^[39]使用二维电泳凝胶技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术对结直肠癌SW480细胞进行研究, 发现在CAPE处理的SW480细胞中4个表达上调蛋白, 7个表达下调蛋白, 经蛋白质免疫印迹、免疫荧光实验验证, 发现PSMA1和PSAT1蛋白低表达, GNPDA1和GPX-1蛋白高表达, 这对阐述CAPE抗肿瘤机制具有重要意义.

转录因子Sox2为miR200c的靶基因, miR200c负向调节Sox2, 两者均与大肠癌细胞

增殖、迁移调节密切相关^[40], 但是对于Sox2在大肠癌中的具体作用及其下游作用蛋白研究仍不完善, 为了进一步研究Sox2在大肠癌中的作用及其下游作用蛋白, Zhou等^[41]对大肠癌细胞系SW480, 利用SDS-PAGE电泳结合考马斯亮蓝及镀银染色方法, 筛选差异蛋白. 用质谱分析筛选Sox2下游调控蛋白, 应用蛋白质免疫印迹实验验证和鉴定下游调控蛋白, 成功筛选出Sox2下调蛋白S3a, 上调蛋白ENO1和Gama-actin, 经PCR和蛋白质免疫印迹实验验证后显示, Sox2负向调控S3a的表达, 正向调控ENO1的表达, 促进大肠癌细胞增殖和迁移. 这为阐述Sox2如何促进大肠癌的增殖和迁移提供了新的证据.

肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性, 严重影响了患者的治疗效果. 蛋白质组学技术在研究药物耐药机制、预测新的治疗靶点方面有重要意义^[42-45]. 奥沙利铂是结直肠癌化疗的主要药物^[46], 但约有50%患者对含奥沙利铂的化疗方案不敏感, 为了发现可预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物, Suzuki等^[47]使用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)技术, 分析结直肠癌细胞系使用奥沙利铂处理后蛋白表达情况, 发现细胞内S100A10蛋白的表达水平和奥沙利铂的敏感性相关, 有可能成为预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物. 但仍需进一步的临床验证和研究阐述其分子机制.

在研究结直肠癌发病机制方面, Lei等^[48]使用二维电泳凝胶技术, 对SW480和SW620细胞系进行蛋白质组学研究, 发现ITGB3和ITGB3-STMN1在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起的肿瘤转移和侵袭中发挥重要作用, 这有助于理解ROS导致肿瘤转移的分子机制, 且ITGB3和ITGB3-STMN1可能成为治疗转移性结直肠癌的新的药物靶点. Wang等^[49]利用蛋白质组学相关技术, 对结直肠癌细胞进行分析, 发现JMJD6蛋白通过抑制细胞凋亡, 负向调控P53蛋白羟基化修饰等途径促进肿瘤发生发展, 表明JMJD6蛋白是结直肠癌药物治疗的潜在靶点, 也为进一步研究结直肠癌的发病机制提供了思路.

4 结论

通过从细胞、组织和血清等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 为揭示其发病机

■ 创新盘点

蛋白质组学在肿瘤领域的研究, 多集中在肝癌、肺癌等方面, 本文总结了近几年国内外学者在结直肠癌方面蛋白质组学研究进展, 从不同研究水平分别就发病机制、分子标志物、治疗靶点等进行总结.

■应用要点

蛋白质组学技术可阐述结直肠癌的发病机制、发现早期诊断标志物、新的治疗靶点, 对提高结直肠癌患者的早期诊断率、治疗有效率、生存率等有重要意义。

制、发现新的肿瘤标志物和药物治疗靶点等提供了新的途径。蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要。在蛋白质组学研究中, 低丰度蛋白易被高丰度蛋白掩盖而难以分离, 从而丢失很多重要的蛋白质信息, 因此需要发展高通量、高分辨率、高敏感性的蛋白质分离和鉴定技术。随着蛋白质组研究技术和新方法的不断涌现, 生物信息学的进一步完善, 蛋白质组研究数据的不断积累, 蛋白质组学将会为结直肠癌的研究带来新的希望, 在结直肠癌的预防、诊断和治疗等方面取得重大突破。

5 参考文献

- Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165 [PMID: 15639298 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)17706-x]
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Lim LC, Looi ML, Zakaria SZ, Sagap I, Rose IM, Chin SF, Jamal R. Identification of Differentially Expressed Proteins in the Serum of Colorectal Cancer Patients Using 2D-DIGE Proteomics Analysis. *Pathol Oncol Res* 2016; 22: 169-177 [PMID: 26463353 DOI: 10.1007/s12253-015-9991-y]
- Surinova S, Radová L, Choi M, Srovnal J, Brenner H, Vitek O, Hajdúch M, Aebbersold R. Non-invasive prognostic protein biomarker signatures associated with colorectal cancer. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1153-1165 [PMID: 26253080 DOI: 10.15252/emmm.201404874]
- Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-572 [PMID: 19196673 DOI: 10.1056/NEJMoa0808268]
- Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, Duncan MW, Harris R, Williams KL, Humphery-Smith I. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-1094 [PMID: 7498152]
- Ansong E, Yang W, Diamond AM. Molecular cross-talk between members of distinct families of selenium containing proteins. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 117-123 [PMID: 24395536 DOI: 10.1002/mnfr.201300543]
- Ying Q, Ansong E, Diamond AM, Lu Z, Yang W, Bie X. Quantitative proteomic analysis reveals that anti-cancer effects of selenium-binding protein 1 in vivo are associated with metabolic pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0126285 [PMID: 25974208 DOI: 10.1371/journal.pone.0126285]
- Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, Bansiddhi J, Techadamrongsin Y, Mitrijit O, Chaorai B, Chavalittumrong P. Chronic toxicity of *Gynostemma pentaphyllum*. *Fitoterapia* 2004; 75: 539-551 [PMID: 15351107 DOI: 10.1016/j.fitote.2004.04.010]
- Tai WC, Wong WY, Lee MM, Chan BD, Lu C, Hsiao WL. Mechanistic study of the anti-cancer effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins in the Apc(Min/+) mouse model. *Proteomics* 2016; 16: 1557-1569 [PMID: 26970558 DOI: 10.1002/pmic.201500293]
- Yin X, Zhang Y, Guo S, Jin H, Wang W, Yang P. Large scale systematic proteomic quantification from non-metastatic to metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12120 [PMID: 26175278 DOI: 10.1038/srep12120]
- Fan NJ, Gao JL, Liu Y, Song W, Zhang ZY, Gao CF. Label-free quantitative mass spectrometry reveals a panel of differentially expressed proteins in colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 365068 [PMID: 25699276 DOI: 10.1155/2015/365068]
- Besson D, Pavageau AH, Valo I, Bourreau A, Bélanger A, Eymerit-Morin C, Moulière A, Chassevent A, Boisdron-Celle M, Morel A, Solassol J, Campone M, Gamelin E, Barré B, Coqueret O, Guette C. A quantitative proteomic approach of the different stages of colorectal cancer establishes OLFM4 as a new nonmetastatic tumor marker. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M111.009712 [PMID: 21986994 DOI: 10.1074/mcp.M111.009712]
- Meding S, Balluff B, Elsner M, Schöne C, Rauser S, Nitsche U, Maak M, Schäfer A, Hauck SM, Ueffing M, Langer R, Höfler H, Friess H, Rosenberg R, Walch A. Tissue-based proteomics reveals FXD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer. *J Pathol* 2012; 228: 459-470 [PMID: 22430872 DOI: 10.1002/path.4021]
- Nimri L, Barak H, Graeve L, Schwartz B. Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells. *Mol Carcinog* 2013; 52: 859-870 [PMID: 22674854 DOI: 10.1002/mc.21927]
- Stypula-Cyrus Y, Mutyal NN, Dela Cruz M, Kunte DP, Radosevich AJ, Wali R, Roy HK, Backman V. End-binding protein 1 (EB1) up-regulation is an early event in colorectal carcinogenesis. *FEBS Lett* 2014; 588: 829-835 [PMID: 24492008 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.01.046]
- Liu S, Dong Q, Wang E. Rsf-1 overexpression correlates with poor prognosis and cell proliferation in colon cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 1485-1491 [PMID: 22528946 DOI: 10.1007/s13277-012-0399-y]
- Peng Y, Li X, Wu M, Yang J, Liu M, Zhang W, Xiang B, Wang X, Li X, Li G, Shen S. New prognosis biomarkers identified by dynamic

- proteomic analysis of colorectal cancer. *Mol Biosyst* 2012; 8: 3077-3088 [PMID: 22996014 DOI: 10.1039/c2mb25286d]
- 20 Mu Y, Chen Y, Zhang G, Zhan X, Li Y, Liu T, Li G, Li M, Xiao Z, Gong X, Chen Z. Identification of stromal differentially expressed proteins in the colon carcinoma by quantitative proteomics. *Electrophoresis* 2013; 34: 1679-1692 [PMID: 23737015 DOI: 10.1002/elps.201200596]
 - 21 Peng F, Huang Y, Li MY, Li GQ, Huang HC, Guan R, Chen ZC, Liang SP, Chen YH. Dissecting characteristics and dynamics of differentially expressed proteins during multistage carcinogenesis of human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4515-4528 [PMID: 27182161 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4515]
 - 22 Karczmarski J, Rubel T, Paziewska A, Mikula M, Bujko M, Kober P, Dadlez M, Ostrowski J. Histone H3 lysine 27 acetylation is altered in colon cancer. *Clin Proteomics* 2014; 11: 24 [PMID: 24994966 DOI: 10.1186/1559-0275-11-24]
 - 23 Chen Y, Wang SX, Mu R, Luo X, Liu ZS, Liang B, Zhuo HL, Hao XP, Wang Q, Fang DF, Bai ZF, Wang QY, Wang HM, Jin BF, Gong WL, Zhou T, Zhang XM, Xia Q, Li T. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep* 2014; 7: 1982-1993 [PMID: 24882011 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.007]
 - 24 Albrethsen J, Bøgebo R, Møller CH, Olsen JA, Raskov HH, Gammeltoft S. Candidate biomarker verification: Critical examination of a serum protein pattern for human colorectal cancer. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6: 182-189 [PMID: 22532454 DOI: 10.1002/prca.201100095]
 - 25 Arielly SS, Ariel M, Yehuda R, Scigelova M, Yehezkel G, Khalaila I. Quantitative analysis of caveolin-rich lipid raft proteins from primary and metastatic colorectal cancer clones. *J Proteomics* 2012; 75: 2629-2637 [PMID: 22484058 DOI: 10.1016/j.jprot.2012.03.011]
 - 26 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 [PMID: 15924290 DOI: 10.1002/pmic.200401196]
 - 27 de Wit M, Kant H, Piersma SR, Pham TV, Mongera S, van Berkel MP, Boven E, Pontén F, Meijer GA, Jimenez CR, Fijneman RJ. Colorectal cancer candidate biomarkers identified by tissue secretome proteome profiling. *J Proteomics* 2014; 99: 26-39 [PMID: 24418523 DOI: 10.1016/j.jprot.2014.01.001]
 - 28 Ivancic MM, Irving AA, Jonakin KG, Dove WF, Sussman MR. The concentrations of EGFR, LRG1, ITIH4, and F5 in serum correlate with the number of colonic adenomas in ApcPirc/+ rats. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 1160-1169 [PMID: 25200834 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0056]
 - 29 Bertuzzi M, Marelli C, Bagnati R, Colombi A, Fanelli R, Saieva C, Ceroti M, Bendinelli B, Caini S, Airolidi L, Palli D. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 56 [PMID: 25884309 DOI: 10.1186/s12885-015-1058-7]
 - 30 Fan NJ, Kang R, Ge XY, Li M, Liu Y, Chen HM, Gao CF. Identification alpha-2-HS-glycoprotein precursor and tubulin beta chain as serology diagnosis biomarker of colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 53 [PMID: 24618180 DOI: 10.1186/1746-1596-9-53]
 - 31 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
 - 32 Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74: 106-133 [PMID: 20138539 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.01.010]
 - 33 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
 - 34 Martin P, Noonan S, Mullen MP, Scaife C, Tosetto M, Nolan B, Wynne K, Hyland J, Sheahan K, Elia G, O'Donoghue D, Fennelly D, O'Sullivan J. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 887 [PMID: 25428203 DOI: 10.1186/1471-2407-14-887]
 - 35 Lee SJ, Lee I, Lee J, Park C, Kang WK. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90 α in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 497-505 [PMID: 24945998 DOI: 10.1038/bjc.2014.283]
 - 36 Kuo HC, Kuo WH, Lee YJ, Lin WL, Chou FP, Tseng TH. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2006; 234: 199-208 [PMID: 15885897 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.046]
 - 37 Orsolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Sver L, Basić I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1928-1933 [PMID: 16204948 DOI: 10.1248/bpb.28.1928]
 - 38 Borrelli F, Izzo AA, Di Carlo G, Maffia P, Russo A, Maiello FM, Capasso F, Mascolo N. Effect of a propolis extract and caffeic acid phenethyl ester on formation of aberrant crypt foci and tumors in the rat colon. *Fitoterapia* 2002; 73 Suppl 1: S38-S43 [PMID: 12495708 DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00189-2]
 - 39 He YJ, Li WL, Liu BH, Dong H, Mou ZR, Wu YZ. Identification of differential proteins in colorectal cancer cells treated with caffeic acid phenethyl ester. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11840-11849 [PMID: 25206290 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11840]
 - 40 Liu K, Lin B, Zhao M, Yang X, Chen M, Gao A, Liu F, Que J, Lan X. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. *Cell*

■名词解释

蛋白质组 (proteome): 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质;
蛋白质组学 (proteomics): 以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识。

同行评价

本文从组织、细胞、血清等不同水平, 对近几年蛋白质组学在结直肠癌发病机制、分子标志物、治疗靶点等方面的进展进行了综述。条理清楚、语言流畅、内容全面, 具有发表价值。

- Signal 2013; 25: 1264-1271 [PMID: 23416461 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.013]
- 41 Zhou M, Lu Y, Yuan L, Zheng L, Liu Y, Hong M, Zhang C, Li X. [Preliminary screening of downstream proteins of Sox2 and role of Sox2 in colonic cancer cell migration and invasion]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2014; 34: 1594-1600 [PMID: 25413056 DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.11.08]
- 42 Ma B, Zhang H, Wang J, Zhang B, Xu X, Cheng B. HIV-1 viral protein R (Vpr) induction of apoptosis and cell cycle arrest in multidrug-resistant colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 358-364 [PMID: 22552851 DOI: 10.3892/or.2012.1782]
- 43 Germani A, Matrone A, Grossi V, Peserico A, Sanese P, Liuzzi M, Palermo R, Murzilli S, Campese AF, Ingravallo G, Canettieri G, Tezil T, Simone C. Targeted therapy against chemoresistant colorectal cancers: Inhibition of p38 α modulates the effect of cisplatin in vitro and in vivo through the tumor suppressor FoxO3A. *Cancer Lett* 2014; 344: 110-118 [PMID: 24215867 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.035]
- 44 Funke V, Lehmann-Koch J, Bickeböllner M, Benner A, Tagscherer KE, Grund K, Pfeifer M, Herpel E, Schirmacher P, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M, Roth W. The PEA-15/PED protein regulates cellular survival and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Lett* 2013; 335: 431-440 [PMID: 23481023 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.053]
- 45 Yasunaga M, Matsumura Y. Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 4852 [PMID: 24781822 DOI: 10.1038/srep04852]
- 46 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214 [PMID: 15051767 DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037]
- 47 Suzuki S, Yamayoshi Y, Nishimuta A, Tanigawara Y. S100A10 protein expression is associated with oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer cells. *Proteome Sci* 2011; 9: 76 [PMID: 22206547 DOI: 10.1186/1477-5956-9-76]
- 48 Lei Y, Huang K, Gao C, Lau QC, Pan H, Xie K, Li J, Liu R, Zhang T, Xie N, Nai HS, Wu H, Dong Q, Zhao X, Nice EC, Huang C, Wei Y. Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005397 [PMID: 21622897 DOI: 10.1074/mcp.M110.005397]
- 49 Wang F, He L, Huangyang P, Liang J, Si W, Yan R, Han X, Liu S, Gui B, Li W, Miao D, Jing C, Liu Z, Pei F, Sun L, Shang Y. JMJD6 promotes colon carcinogenesis through negative regulation of p53 by hydroxylation. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001819 [PMID: 24667498 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001819]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

