

SELDI-TOF-MS 技术寻找肿瘤转移相关的标志蛋白研究进展

刘 玮¹ 许沈华² 毛伟敏^{2*}

(¹温州医学院第一临床学院肿瘤学系, 温州 325000; ²浙江省肿瘤医院浙江省肿瘤研究所, 杭州 310022)

摘要 由于 SELDI-TOF-MS 技术简便、快速、灵敏度高、重复性好等优点, 目前大量应用于肿瘤相关的研究, 不但为肿瘤早期诊断相关标志蛋白的寻找提供了有效的手段, 而且它在寻找肿瘤转移相关的标志蛋白中的作用越来越受到人们的关注。因为对于肿瘤转移相关标志蛋白的检测有利于人们更清楚地认识肿瘤转移的机制, 更重要的是为临床医生提供对病人情况的更全面的判断, 制定更适合病人自身的个体化的治疗方案。本文对国内外发表的利用 SELDI-TOF-MS 技术寻找在大肠癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肝细胞肝癌、头颈部癌等转移相关标志蛋白的研究文献作一综述。

关键词 癌症; 血清; 转移标志蛋白; SELDI-TOF-MS 技术

表面加强激光解析电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)是一种全新的蛋白质组学研究手段, 由蛋白质芯片系统和质谱仪组成, 整合样品分离、纯化及检测分析于一体, 可以对血清、尿液、组织和细胞裂解物等样本中的蛋白质进行定性和定量分析。与传统的蛋白质组学方法相比, SELDI-TOF-MS具有简单、快速、灵敏、高通量、重复性好等优点, 适合大规模筛查和科学研究使用。目前, 该技术已应用于肿瘤、心血管疾病、感染性疾病、神经系统等多种疾病的研究。在肿瘤的相关研究中, 用于对社区人群的肿瘤筛查^[1]和对肿瘤病人介入治疗药物靶点的筛选^[2], 及寻找早期诊断和预后的标志蛋白^[3], 尤其早期诊断相关文献很多, 仅仅是大肠癌一个病种, 检索 2001 年 1 月~2009 年 10 月维普数据库和 Highwire 数据库中关于利用 SELDI-TOF-MS 技术早期诊断大肠癌的中文和英文文献就有 75 篇^[4], 国外也有综述报道^[5]。但是有关寻找与转移相关的肿瘤标志蛋白等文献不多, 而肿瘤转移相关标志蛋白的检测, 对于临床医生制定个体化的治疗方案具有重要意义。因此, 本文介绍 SELDI-TOF-MS 技术寻找肿瘤转移相关标志蛋白的研究进展。

1 肿瘤转移相关标志蛋白的检测

对于肿瘤转移相关标志蛋白的检测不仅有利于更清楚地认识肿瘤转移的机制, 更重要的是为临床医生提供对病人情况的更全面的判断, 制定更适合病人

自身的个体化的治疗方案。目前, 查到国内外发表的利用 SELDI-TOF-MS 技术寻找在大肠癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肝细胞肝癌、头颈部癌等转移相关标志蛋白文献共 26 篇(表 1), 下面分别进行阐述:

1.1 大肠癌转移相关的蛋白

在大肠癌的研究中, 转移相关的蛋白峰的识别和验证及相关蛋白指纹图谱模型的建立在临床诊断中可能会给医生带来新的帮助。Zheng 等^[6]对 63 名大肠癌患者、20 名大肠良性疾病以及 26 名志愿者血清进行了蛋白质组学研究, 发现 4 个蛋白峰(m/z : 3191、3262、3396 和 5334)可以诊断早期大肠癌, 找到 2 个蛋白峰(m/z : 9184 和 9340)能够区分原发与早期微转移大肠癌患者, 这 2 个蛋白峰可作为监测大肠癌微转移的标记物。施益九等^[7]对 36 例结直肠癌无肝转移患者和 36 例结直肠癌伴肝转移患者的术前外周血标本进行蛋白质指纹检测, 建立结直肠癌肝转移的诊断预测模型。用 44 例结直肠癌患者和 44 例结直肠癌伴肝转移患者, 对所建立的诊断预测模型进行盲法验证, 得到 10 个差异蛋白峰($P < 0.05$)。若以 $P < 0.01$ 为标准, 则有 3 个蛋白峰差异有统计学意义, m/z 分别为 2398、2814 和 13714, 建立终末节点数为 9 的诊

收稿日期: 2010-08-05 接受日期: 2010-10-15

浙江省科技厅项目(No.2008C33015)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0571-88122388, E-mail: maowm1218@163.com

表 1 肿瘤转移相关的蛋白峰
Table 1 Tumor metastasis-associated protein peaks

蛋白峰值(m/z) Protein peaks (m/z)	鉴定为何种蛋白 Protein identified as	相关肿瘤 Related cancer	作者 Author
9184, 9340	Ca ²⁺ -binding proteins S100A6 and S100A11	Colorectal cancer	Zheng GX ^[6]
2398, 2814, 13714		Colorectal cancer	Shi YJ ^[7]
10162, 12009		Colorectal cancer	Melle ^[8]
2759, 2964, 2048, 4795, 4139, 37761, 6885, 2058, 8567		Colorectal cancer	Xu WH ^[9]
5972, 7840, 7874, 7932, 7983, 9300		Colorectal cancer	Zhao T ^[10]
5509		Colorectal cancer	Yu JK ^[11]
2872		Colorectal cancer	Zheng GB ^[12]
3104, 3781, 5867, 7970, 9290		Colorectal cancer	Gao CF ^[13]
4474		Gastric cancer	Qiu FM ^[14]
2929, 3293, 3371, 4213		Gastric cancer	Kojima T ^[15]
32463, 34435	Serum amyloid A	Gastric cancer	Xue WC ^[16]
10097, 11836		Lung cancer	Tian T ^[17]
4628		Lung cancer	William J ^[18]
1215, 1245, 8698		Lung cancer	Xie SX ^[19]
11500, 11700		Lung cancer	Sreseli RT ^[20]
2164, 3269, 3272		Breast cancer	Pang D ^[21]
4871, 8596		Breast cancer	Taku Nakagawa ^[22]
2042, 2459, 3881, 4804, 6683, 6706		Breast cancer	Zhang GQ ^[23]
9000, 12000, 14000, 17000		Prostate cancer	Gretzer MB ^[24]
17500		Prostate cancer	Malik G ^[25]
11488, 11537, 11639, 11680	Isoforms of serum amyloid A	Prostate cancer	Lyly Le ^[26]
3144		Ovarian cancer	Zheng ZG ^[27]
2022, 2745, 2766, 3478, 8773, 8901, 9415		Hepatic carcinoma	Huang C ^[28]
9294, 11742		Esophageal cancer	Feng XS ^[29]
4176		Head and neck cancer	Cheng L ^[30]
5383, 55809		Oral squamous cell carcinoma	Sun G ^[31]

断预测模型, 其敏感性为 91.7%, 特异性为 97.2%, 验证结果显示, 敏感性为 75.0%, 特异性为 81.8%。因此, 这3个蛋白峰有望成为预测结直肠癌肝转移的标记物, 为临床提供了判断转移灶和原发灶的实验依据。Melle 等^[8]利用显微切割技术获得 17 例转移到肝的结直肠癌组织, 用 SELDI 技术分析比较肝转移癌和原发结直肠癌及原发性肝细胞肝癌组织, 发现有 49 个蛋白峰有明显差别, 其中 2 个蛋白峰(m/z 为 10162 和 12009)同时使用可以用来区分病人是原发性结直肠癌或是肝转移癌还是原发性肝癌, 而使用 1 个蛋白峰 10162 则可以区分病人是肝转移结直肠癌还是原发性肝癌。然后, 进一步用免疫耗竭(immunodepletion)方法鉴定 2 个蛋白峰分别是钙结合蛋白 S100A6 和 S100A11, 并通过免疫组织化学方法在细胞得到精确定位证实。徐文鸿等^[9]通过使用弱阳离子交换

(CM10)芯片和 SELDI 技术对 76 例结直肠癌患者血清(Dukes A 期 10 例, B 期 19 例, C 期 16 例, D 期 31 例)进行了分析。发现由 6 个蛋白峰(m/z 为 2759、2964、2048、4795、4139 和 37761)组成的模型可以鉴别 A 期、B 期和 C 期的结直肠癌, 准确率为 86.7%(39/45), 可以用来评估患者的淋巴结转移情况。而由 3 个蛋白峰(m/z 为 6885、2058 和 8567)组成的模型可鉴别 A 期、B 期、C 期和 D 期, 准确率为 75% (57/76), 可以用来评估患者的远处转移情况。赵艇等^[10]分析结直肠癌 Dukes B 期、C 期血清, 共筛选出 20 个差异蛋白峰, 其中 m/z 为 5972 的蛋白峰在 Dukes B 期、C 期患者差别有统计学意义, 认为该蛋白峰对于大肠癌的分期(淋巴结转移)具有重要意义。而分析结直肠癌 Dukes C 期、D 期患者发现 5 个蛋白峰(m/z 为 7840、7874、7932、7983 和 9300)可能与结肠癌

的远处转移有关。术前对上述差异蛋白峰监测,有助于判断结直肠癌患者是否存在远处转移。余捷凯等^[11]对结直肠癌患者术后2年的55例血清标本(其中转移或复发10例,无瘤生存45例)的研究,发现转移或复发组5509 m/z蛋白峰高表达, m/z为6194、4113和3534的3个蛋白峰低表达。认为5509 m/z蛋白峰高表达与远处转移有一定关联。郑国宝等^[12]从正常人和大肠癌患者血清中筛选出特异的生物标记物,发现m/z为2872的蛋白峰在大肠癌有无淋巴结转移组的血清中含量有显著差异,以此标准双盲法分析随机选取的无淋巴结转移的大肠癌患者和有淋巴结转移的大肠癌患者血清标本,其阳性预测值为70.83%(17/24),阴性预测值为68.42%(13/19),可以对大肠癌淋巴结转移的病人的早期诊断提供帮助。高春芳等^[13]对70例有淋巴结转移的结直肠癌患者和75例年龄、性别匹配,无淋巴结转移的结直肠癌患者的血清进行分析,共找出46个差异蛋白峰,其中由m/z为3104、3781、5867、7970、9290的五个蛋白峰构成的分类树模型可以有效鉴别结直肠癌患者有无淋巴结转移,灵敏度和特异度分别为94.3%(66/70)和100.0%(75/75)。在35例有淋巴结转移的结直肠癌患者和30例年龄、性别匹配,无淋巴结转移的结直肠癌患者中进行双盲验证其灵敏度、特异度、阳性预测值分别为91.4%(32/35)、96.7%(29/30)、97.0%(32/33)。该五个蛋白峰对于术前鉴别结直肠癌患者有无淋巴结转移有重要价值。

目前国内外运用SELDI技术寻找肿瘤转移相关蛋白,涉及最多的是大肠癌。研究在对正常与发生转移的病人的蛋白峰差异进行了比较以后,发现了一系列蛋白可能与大肠癌早期微转移、淋巴结转移、远处转移的发生有关,可以作为监测大肠癌转移的标记物。因为临床医生在结直肠癌手术中触及的部分肿大淋巴结可能为慢性炎症或反应性增生,而未触及肿大的淋巴结可能已有转移,仅靠肉眼判定是否有淋巴结转移难度很大。因此,术前检测结直肠癌患者血清转移相关蛋白峰,就可以对结直肠癌患者有无淋巴结转移做出诊断,为术前分期、术中淋巴结清扫范围提供参考,为临床医生对病人病情的判断提供一个更直观的指标,为大肠癌患者治疗方案的确定提供实验依据。

1.2 胃癌转移相关的蛋白

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率居各类肿瘤的首位。Qiu等^[14]通过对43个胃癌病人

和41个胃炎病人的血清进行了分析,发现4474 m/z蛋白峰明显升高与胃癌处于进展期(III+IV)以及病人的低生存率有密切的联系($P<0.03$),认为该蛋白峰非常有希望成为一个新的胃癌转移相关的标志蛋白及用于判断病人的预后。Kojima等^[15]对18例胃癌和19例胃炎病人血清进行分析,发现4个蛋白峰(m/z为2929、3293、3371和4213)在发生腹膜播散的病人中有异常的表达,可为预测病人的腹膜播散提供依据。薛文成等^[16]检测30例胃癌患者和26例健康者、3例胃良性病患者血清分析。通过将胃癌患者按照临床病理分期进行分组,然后组间两两比较,发现各组间有显著性差异的蛋白峰不尽相同,其中32463、34435(m/z)两个蛋白峰在脏器转移组中显著增高,认为可能是胃癌转移相关的标志蛋白。

早期胃癌多无症状或仅有轻微症状,当临床症状明显时,病变已属晚期。而晚期胃癌的转移几率比较大,一般可直接蔓延至邻近的胰腺、肝脏、横结肠等,也可经淋巴转移至胃周围淋巴结及远处淋巴结,有的在左锁骨上可触及质硬不活动的淋巴结,还可通过血液循环转移至肝、肺、脑、骨骼、卵巢等处,从而出现腹水、黄疸、肝脏肿大等症状。所以对胃癌患者转移相关蛋白峰的检测可以为临床医生对病人的预后以及相关诊疗方案的确定提供帮助。

1.3 肺癌转移相关的蛋白

肺癌是当今世界最常见和病死率极高的恶性肿瘤之一。由于其极易发生肝、骨和脑转移,甚至有些病人在肺癌的早期就发生远处转移,而导致肺癌病人术后5年的生存率小于10%。田甜等^[17]应用SELDI技术对不同转移能力的肺腺癌细胞系CL120、CL122、CL123、CL1225和CL125F4进行检测。发现32个差异蛋白峰,其中有2个蛋白峰(m/z为10097和11836)随着细胞转移能力递增而表达升高,该研究为揭示肺癌转移的分子机理研究和临床应用提供了有价值的实验数据。William等^[18]对肺癌患者的血清进行检测,发现m/z为4628的蛋白峰对判断进展期非小细胞肺癌的预后有很大的帮助。谢松喜等^[19]对10个早期非小细胞肺癌无脑转移的病人、29个晚期有脑转移的病人、23个无肿瘤的病人的脑脊液进行了分析,发现在发生脑转移组与早期无脑转移组有5个显著差异性表达蛋白峰。运用m/z为8698、1215和1245蛋白峰将两组样本分开,诊断模型的灵敏度为100%(29/29),特异度为100%(10/10)。认为通过SELDI技术检测脑脊液可判断非小细胞肺癌的脑转

移。Sreseli 等^[20]应用 SELDI 技术对 139 例肺癌病人和 158 例健康人血清进行检测,并在 2 个独立分组中进行验证,发现在转移性肺癌和健康人中有 17 个蛋白峰有显著性差异。并通过鉴定证实由 11500 m/z 和 11700 m/z 组成的双峰为血清淀粉样蛋白 α (SAA)。SELDI 技术为转移性肺癌病人的诊断及临床治疗方案的确定提供了帮助。

SELDI 技术为肺癌转移的诊断提供了新的思路,血清和脑脊液蛋白峰的检测有望为肺癌转移诊断提供新的技术支持。研究肺癌的浸润和转移过程,筛选并确认与肺癌转移相关的标志蛋白和功能蛋白,揭示它们在肺癌转移过程中的动态变化,将有利于阐明肺癌转移的分子机理,并为临床肺癌转移的早期诊断或预警以及防治肺癌转移的新药筛选提供新的靶标。

1.4 乳腺癌转移相关的蛋白

如何准确判断乳腺癌患者的预后,选择最佳的综合治疗方案,是临床的难题之一。因此,寻找新的、创伤小又能有效地预测腋淋巴结转移的肿瘤标志物已成为乳腺癌研究的热点。庞达等^[21]通过对 66 例乳腺癌(其中腋淋巴结有转移 36 例,无转移 30 例)患者血清进行分析,找到了 11 个差异蛋白峰($P < 0.05$)。其中 m/z 为 2164、3269 和 3272 的 3 个蛋白峰用于构建分类决策树模型,该模型在测试组总准确率为 81.8%,腋淋巴结有转移的乳腺癌患者检出率为 83.3%,无转移的检出率为 80%,为确定乳腺癌患者是否发生腋淋巴结转移提供了参考。Nakagawa 等^[22]采用 SELDI 和显微切割技术对 65 例(其中淋巴结有转移 41 例,无转移 24 例)乳腺癌组织标本研究,发现 m/z 为 4871 和 8596 两个蛋白峰在淋巴结有转移的病人中有显著性差异(P 值分别是 0.034 和 0.015),可以作为乳腺癌淋巴结转移的标志蛋白。张国强等^[23]应用 SELDI 技术对 34 例 I-II 期乳腺癌患者和 31 例 III-IV 期乳腺癌患者的血清进行了检测发现 11 个蛋白峰有显著性差异($P < 0.05$),其中 m/z 为 2042、2459、3881、4804、6683 和 6706 的 6 个蛋白峰构成决策树分类模型,该模型在测试组总准确率为 80.0%,I-II 期乳腺癌检出率为 82.4%,III-IV 期检出率为 77.4%。SELDI 技术在乳腺癌患者术前分期的判断上具有一定的应用价值。

研究表明,通过 SELDI 技术得到与转移相关的蛋白峰能够有效地区分乳腺癌患者有无腋淋巴结转移。从而对乳腺癌患者术前分期及预后进行判断,为临床医生制定新辅助放、化疗和手术的方案提供依据。

1.5 前列腺癌转移相关的蛋白

前列腺癌是男性生殖系最常见的恶性肿瘤,发病率随年龄而增长,据报道仅次于肺癌,在男性占癌症死亡的第二位。其发病率有明显的地区差异,欧美地区较高。我国以前发病率较低,但由于人口老龄化,近年来发病率有所增加。在前列腺癌病人中,转移很常见,约有 1/3 甚至 2/3 的病人在初次就医时就有淋巴结转移,多发生在髓内、髓外、腰部、腹股沟等部位,可引起相应部位的淋巴结肿大及下肢肿胀。前列腺癌转移相关的蛋白峰的检测可为临床医生对患者判断转移提供一个参考指标。Gretzer 等^[24]对 3 个鼠源性的前列腺癌细胞系 G(0% 的转移潜能)、AT-1(20% 的转移潜能)和 MLL (100% 的转移潜能)进行了研究。发现在有转移倾向的细胞系 m/z 为 9000、12000 和 14000 的蛋白表达减少,17000 的蛋白表达显著性增加,认为这些蛋白的改变与细胞系的侵袭能力有关。Malik 等^[25]也对 2 个鼠源性不同转移能力的前列腺癌的细胞系(AT-1 和 MLL)进行了分析,发现在高转移的 MLL 细胞系中 17500 m/z 的蛋白峰表达明显高于 AT-1 细胞系,通过序列测定和免疫测定法证实该蛋白峰为组蛋白 H2B。Western blot 实验也显示组蛋白 H2B 在 MLL 细胞系特异性过表达,但需要进一步在临床病人中进行验证,以便更好地指导临床诊断。Lyly 等^[26]对 38 名前前列腺癌病人(其中 19 人有骨转移,19 人没有骨转移)的血清分析,发现在有骨转移的前列腺癌病人中 11488 m/z ($P = 0.0020$),11537 m/z ($P = 0.0004$),11639 m/z ($P = 0.0022$),11680 m/z ($P = 0.0051$)的表达显著性增加。通过进一步双向凝胶电泳和质谱及免疫耗竭(immunodepletion)方法鉴定蛋白峰可能为血清淀粉样蛋白 α 的一种变体。该蛋白峰诊断前列腺癌骨转移的敏感性和特异性达 89.5%,为临床前列腺癌骨转移的判断提供一个新的蛋白标记物。

通过用 SELDI 技术对不同转移能力的前列腺癌细胞系及临床血清标本的研究发现了一些与转移相关的蛋白峰,特别是经过鉴定发现血清淀粉样蛋白 α 的变体测定对于判断是否发生前列腺癌骨转移有临床意义。

1.6 其他肿瘤转移相关的蛋白

卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌而列居第三位。但卵巢癌死亡率却占妇科肿瘤的首位,因为卵巢癌早期症状不明显,患者就诊时已有局部浸润和远处转移,多属

晚期。因此,找到影响卵巢癌转移的关键分子,然后针对性地设计药物抑制肿瘤的转移是目前治疗卵巢癌最有希望的手段。Zheng等^[27]通过 SELDI-TOF-MS 技术对人高转移卵巢癌细胞系 HO-8910PM 和低转移母系 HO-8910 的培养液及细胞裂解液对比分析发现:在 HO-8910PM 细胞系培养液及细胞裂解液中 m/z 为 3144 的蛋白峰明显高表达。进一步对 3144 m/z 蛋白峰在原发卵巢癌、复发或有转移卵巢癌、良性卵巢肿瘤患者和健康人血清之间的比较验证后发现,3144 m/z 蛋白峰在各组间均有显著性差异($P<0.01$),提示 3144 m/z 蛋白峰可能是卵巢癌转移相关的重要的标志蛋白。

肝细胞肝癌易侵犯门静脉形成癌栓(PVTT),导致肿瘤细胞的肝内播散和转移复发,因此 PVTT 是影响和决定肝癌患者术后生存的重要因素。黄成等^[28]使用了 SELDI-TOF-MS 技术对 135 名肝细胞癌的病入的血清进行了蛋白质谱分析,其中 95 例(33 例为肝细胞癌伴门静脉癌栓,62 例为肝细胞癌不伴门静脉癌栓)为建模型组,40 例(其中 18 例为肝细胞癌伴门静脉癌栓,22 例为肝细胞癌不伴门静脉癌栓)为盲法验证组,发现在出现门脉癌栓的肝细胞癌病人中, m/z 为 3478、1314、1744、1725、2022 和 3380 的 6 个蛋白峰表达升高,而 m/z 为 8901、9353、9415、8773、2766、2745、8697、7773、8569 和 1373 的 10 个蛋白峰表达降低。从中进一步筛选 7 个蛋白峰(m/z 为 3478、2022、8901、9415、8773、2766 和 2745)建立预测门脉癌栓形成的模型,在对病人的验证中取得比较好的结果,其敏感性为 75.8%(25/33),特异性为 82.3%(51/62)。盲法验证该模型准确率为 87.5%(35/40),灵敏性为 100%(18/18),特异性为 77.3%(17/22),阳性预测值为 78.3%(18/23),阴性预测值为 100%(17/17)。利用该模型在血清中能够早期判断 PVTT 的形成,从而及时采取相应的干预和治疗措施,减少肿瘤的转移和复发。

食管癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,具有恶性程度高、转移较快、术后生存质量差及明显的区域发病等特点。冯笑山等^[29]对 61 例食管癌患者(25 例淋巴结转移,36 例无淋巴结转移)和 50 例健康人血清中蛋白质的相对含量进行了处理和方差分析,发现在转移组、未转移组与对照组中,有 15 种蛋白差异有统计学意义,而转移组和未转移组相比有 2 个蛋白峰(m/z : 11742 和 9294)差异有统计学意义。这 2 个差异蛋白峰可以作为判断术前食管癌患者是否转移的

参考指标。

在对头颈部相关肿瘤的研究中,也有一些有意义的蛋白峰被发现。Cheng 等^[30]对 252 例喉鳞状细胞癌病人和 110 份为正常人的血清标本进行了蛋白质谱分析,其中建模型组(包括 89 例 I-II 期喉癌和 30 例有淋巴结转移喉癌病人及 65 个正常人);盲法验证组(53 例 III-IV 期喉癌和 45 个正常人)。进行分析后发现 m/z 为 4176 的蛋白峰在诊断评价 III-IV 期喉癌的敏感性达 86.52%,特异性为 84.62%。同时发现 14 个蛋白峰在有无淋巴结转移的病人中的表达有显著性差异($P<0.05$),有希望成为喉癌淋巴结转移预测的标志蛋白。孙钢等^[31]对口腔白斑(6 例)、鳞状细胞癌(17 例)、转移癌(7 例)和健康者(15 例)的非刺激性全唾液中的蛋白峰进行检测,发现 m/z 为 5383 和 55809 的组合对于鉴别口腔鳞状细胞癌是否发生局部转移具有不错的辅助作用,敏感性为 94.12%,特异性为 85.71%,从而可以预测口腔鳞癌局部转移的潜能。

2 展望

转移是恶性肿瘤的一个主要的生物学特性,也是造成恶性肿瘤患者死亡的一个主要原因,对于肿瘤转移相关标志蛋白的探索有利于我们更清楚地认识肿瘤转移的机制,对病人的情况进行更好地判断,制定更适合病人自身的个体化的诊疗方案。目前使用 SELDI-TOF-MS 技术在大肠癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肝癌和头颈部癌等转移相关标志蛋白峰的研究中均取得了不错的成绩,但是由于相关研究开展的不多,而且样本量相对较少,所发现的标志蛋白峰仅仅少数进行了蛋白质鉴定,大多数还需要进一步的实验和临床进行验证。相信随着进一步深入研究,必将取得更多可喜的成果,更好地为临床提供支持,从而帮助医生结合肿瘤病人的病情,进行有效的治疗,延长肿瘤病人的生存时间,降低死亡率。

参考文献(References)

- 1 Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, et al. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(3): 475-81.
- 2 师越,李悦国.肝细胞性肝癌患者介入治疗前后血清蛋白质的变化. *临床肝胆病杂志* 2009; 25(2): 122-4.
- 3 Lu HB, Zhou JH, Ma YY, Lu HL, Tang YL, Zhang QY, et al. Five serum proteins identified using SELDI-TOF-MS as potential biomarkers of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(4): 336-42.

- 4 李小琼, 王 专, 王开正. SELDI-TOF-MS 技术诊断早期大肠癌的系统评价. 中国健康月刊 A 版 2010; 29(2): 51-5.
- 5 Gemoll T, Roblick UJ, Auer G, Jörnvall H, Habermann JK. SELDI-TOF serum proteomics and colorectal cancer: A current overview. Arch Physiol Biochem 2010; 116(4-5): 188-96.
- 6 Zheng GX, Wang CX, Qu X, Deng XM, Deng BP, Zhang J. Establishment of serum protein pattern for screening colorectal cancer using SELDI-TOF-MS. Exp Oncol 2006; 28(4): 282-7.
- 7 施益九, 赵 云, 许剑民, 赖衍翰, 于新哲, 钟芸诗, 等. 应用表面增强激光解吸电离 - 飞行时间 - 质谱技术检测结直肠癌肝转移. 中华肿瘤杂志 2008; 30(12): 910-3.
- 8 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, von Eggeling F. Colon-derived liver metastasis, colorectal carcinoma, and hepatocellular carcinoma can be discriminated by the Ca^{2+} -binding proteins S100A6 and S100A11. PLoS One 2008; 3(12): e3767.
- 9 徐文鸿, 陈益定, 胡 跃, 余捷凯, 吴先国, 姜铁军, 等. 激光解吸电离 - 飞行时间质谱技术和 CM10 蛋白质芯片检测术前大肠癌分期的意义. 中华肿瘤杂志 2006; 28(10): 753-7.
- 10 赵 艇, 高春芳, 魏 东. SELDI 飞行质谱技术检测结直肠癌患者血清肿瘤转移相关蛋白. 第三军医大学学报 2008; 30(7): 662-3.
- 11 郑 树. 结直肠肿瘤基础研究与临床实践. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 268-80.
- 12 夏家辉. 生命科学研究. 北京: 科学出版社, 2003, 76-80.
- 13 高春芳, 范乃军, 王秀丽, 李冬晖, 赵 光. 应用 SELDI-TOF-MS 技术初步建立结直肠癌区域淋巴转移分类树模型. 解放军医学杂志 2010; 35(2): 121-5.
- 14 Qiu FM, Yu JK, Chen YD, Jin QF, Sui MH, Huang J. Mining novel biomarkers for prognosis of gastric cancer with serum proteomics. J Exp Clin Cancer Res 2009; 28: 126.
- 15 Kojima T, Yoshikawa K, Saga S, Yamada T, Kure S, Matsui T, *et al.* Detection of elevated proteins in peritoneal dissemination of gastric cancer by analyzing mass spectra data of serum proteins. J Surg Res 2009; 155(1): 13-7.
- 16 薛文成, 冯 凯, 孟冬娅, 郑燕华, 张建中, 辛 彦. 胃癌患者血清蛋白质指纹图谱的初步探讨. 中国肿瘤临床 2006; 33(11): 617-20.
- 17 田 甜, 郝 佳, 徐安健. 采用蛋白质组学技术筛选与肺腺癌转移相关的标志蛋白. 现代仪器 2007; 1: 26-9.
- 18 William J, Ludovic L, Nadege D, Jean-Louis P, Nicolas M, Jean-Pierre D, *et al.* Serum proteomic profiling of lung cancer in high-risk groups and determination of clinical outcomes. J Thor Oncol 2008; 3(8): 840-50.
- 19 谢松喜, 李伟雄, 黄玉娟, 陈剑光, 吴一龙. 脑脊液蛋白质质谱在非小细胞肺癌脑转移诊断中的应用. 南方医科大学学报 2010; 30(3): 498-501.
- 20 Sreseli RT, Binder H, Kuhn M, Digel W, Veelken H, Sienel W. Identification of a 17-protein signature in the serum of lung cancer patients. Oncol Rep 2010; 24(1): 263-70.
- 21 庞 达, 杨艳梅, 张国强, 马玉彦, 唐雅莉, 龚建平. 血清 SELDI 蛋白质指纹图谱在乳腺癌腋淋巴结转移中的应用研究. 中国肿瘤临床 2008; 35(17): 1010-4.
- 22 Nakagawa T, Huang SK, Martinez SR, Tran AN, Elashoff D, Ye X, *et al.* Proteomic profiling of primary breast cancer predicts axillary lymph node metastasis. Cancer Res 2006; 66(24): 11825-30.
- 23 张国强, 刘 扬, 杨艳梅, 庞 达. 血清 SELDI 蛋白质指纹图谱在乳腺癌术前分级中的应用. 中国生物工程杂志 2009; 29(9): 56-60.
- 24 Gretzer MB, Chan DW, van Rootselaar CL, Rosenzweig JM, Dalrymple S, Mangold LA, *et al.* Proteomic analysis of dunning prostate cancer cell lines with variable metastatic potential using SELDI-TOF. Prostate 2004; 60(4): 325-31.
- 25 Malik G, Rojahn E, Ward MD, Gretzer MB, Partin AW, Semmes OJ, *et al.* SELDI protein profiling of dunning R-3327 derived cell lines: identification of molecular markers of prostate cancer progression. Prostate 2007; 67(14): 1565-75.
- 26 Le L, Chi K, Tyldesley S, Flibotte S, Diamond DL, Kuzyk MA, *et al.* Identification of serum amyloid A as a biomarker to distinguish prostate cancer patients with bone lesions. Clin Chem 2005; 51(4): 695-707.
- 27 Zheng ZG, Gao Y, Gu LH, Mou HZ, Zhu CH, Zhu JQ, *et al.* Discovery of metastasis-associated biomarkers in ovarian cancer using SELDI-TOF: an *in vitro* and clinical study. Clin Oncol Cancer Res 2009; 6: 317-21.
- 28 黄 成, 樊 嘉, 周 俭, 刘银坤, 崔杰峰, 康晓楠, 等. 肝细胞癌门静脉癌栓形成相关的血清蛋白质分子标记物研究. 中华医学杂志 2005; 85(11): 781-5.
- 29 冯笑山, 王立东, 单探幽, 郭 涛, 李吉林, 范宗民. 食管癌淋巴结转移的蛋白质组学. 郑州大学学报医学版 2007; 42(3): 397-9.
- 30 Cheng L, Zhou L, Tao L, Zhang M, Cui J, Li Y. SELDI-TOF MS profiling of serum for detection of laryngeal squamous cell carcinoma and the progression to lymph node metastasis. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134(7): 769-76.
- 31 孙 钢, 平飞云. 表面增强激光解吸 - 电离质谱法筛选唾液 中口腔鳞状细胞癌蛋白标志物. 中华口腔医学杂志 2009; 44(11): 664-7.

Research Progress for Searching Tumor Metastasis-related Protein Markers by SELDI-TOF-MS Technology

Wei Liu¹, Shen-Hua Xu², Wei-Min Mao^{2*}

(¹Wenzhou Medical College, Department of Oncology, Wenzhou 325000, China; ²Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Cancer Research Institute, Hangzhou 310022, China)

Abstract Due to the advantages of SELDI-TOF-MS technology including simpleness, fastness, high sensitivity and good repeatability, this technology is widely applied in the tumor-related research and provides effective methods of searching tumor-associated protein markers, which, in particular, gets more and more attention because of the roles it played in searching for tumor metastasis-related protein markers. This paper presents and summaries in detail the relative research of the SELDI-TOF-MS technique in search of the tumor metastasis-associated protein markers.

Key words SELDI-TOF-MS technology; protein markers; metastasis

Received: August 5, 2010 Accepted: October 15, 2010

This work was supported by the Science and Technology Department of Zhejiang Province (No.2008C33015)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88122388, E-mail: maowm1218@163.com