

- [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(4): 1185-1189.
- [15] Petrovay F, Balla E, Németh I, et al. Genotyping of Chlamydia trachomatis from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary[J]. J Med Microbiol, 2009, 58(6): 760-764.
- [16] Regan DG, Wilson DP, Hocking JS. Coverage is the key for effective screening of Chlamydia trachomatis in Australia[J]. J Infect Dis, 2008, 198(2): 349-358.
- [17] Salmeri M, Santanocita A, Toscano MA, et al. Chlamydia trachomatis prevalence in unselected infertile couples[J]. Syst Biol Reprod Med, 2010, 56(6): 450-456.
- [18] Wilkowska-Trojnieł M, Zrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, et al. Chlamydia trachomatis urogenital infection in women with infertility[J]. Adv Med Sci, 2009, 54(1): 82-85.
- [19] Yu J, Wu S, Li F, Hu L. Vertical transmission of Chlamydia trachomatis in Chongqing China[J]. Curr Microbiol, 2009, 58(2): 315-320.
- [20] Webley WC, Tilahun Y, Lay K, et al. Occurrence of Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory infection[J]. Eur Respir J, 2009, 33(2): 360-367.
- [21] Low N, Bender N, Nartey L, et al. Effectiveness of chlamydia screening: systematic review[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(3): 435-448.
- [22] Beni BT, Motamedi H, Ardakani MR. Genotyping of the prevalent Chlamydia trachomatis strains involved in cervical infections in women in Ahvaz, Iran[J]. J Med Microbiol, 2010, 59(9): 1023-1028.
- [23] Rours GI, Hammerschlag MR, Van Doornum GJ, et al. Chlamydia trachomatis respiratory infection in Dutch infants[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(6): 705-707.
- [24] Gallo Vaulet L, Entrocassi C, Corominas AI, et al. Distribution study of Chlamydia trachomatis genotypes in symptomatic patients in Buenos Aires, Argentina: association between genotype E and neonatal conjunctivitis[J]. BMC Res Notes, 2010, 3(1): 34.

(收稿日期: 2011-10-12)

• 综 述 •

循环 miRNA: 潜在的肿瘤标志物*

吴汪泽 综述, 卢忠心[△] 审校

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院检验科, 湖北武汉 430014)

关键词: 微小 RNAs; 血液; 肿瘤; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)04-0430-04

在最新一期的美国《国家科学院院刊》上, 报道一则振奋人心的消息: “验血可比 CT 扫描提前 28 个月发现肺癌”。据称美国俄亥俄州大学综合癌症中心的研究人员通过分析肺癌患者血浆中 miRNA 表达谱, 从而了解肿瘤患者疾病的状况及其侵袭性^[1]。全球每年约有 700 万人死于肿瘤, 肿瘤的早期诊断和早期治疗对患者的预后生存率是极其重要的。临床上急切需要寻找灵敏度高和特异强的生物标志物, 以便于对肿瘤进行早期诊断、鉴别分期、预后判断和疗效监测等。最近的研究发现, 人类外周血中存在一些稳定性良好的循环 miRNA, 并且肿瘤患者血液中存在特异性的 miRNA 表达谱。因此, 循环 miRNA 很可能成为肿瘤诊断的新型生物标志物。

1 循环 miRNA 概述

2008 年 Lawrie 等^[2]首次在人类血清中检测到 miRNA 分子。他们发现 60 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者血清中 miR-155、miR-210 和 miR-21 表达量明显高于 43 例健康对照者, 并且 miR-21 的水平与患者无复发生存率密切相关。紧随其后, Mitchell 等^[3]从健康人血浆中分离出的 18~24 nt RNA, 对其进行测序后与基因组数据库中的数据比对分析, 发现 73% 的 RNA 序列与已知的 miRNA 序列是相同的。几乎同时, Chen 等^[4]采用高通量 Solexa 测序技术对健康人血清中 miRNA 进行了分析, 在男性和女性血清中分别发现了超过 100 种和 91 种 miRNA 分子。这些研究均说明外周血中存在成熟的 miR-

NA 分子。Mitchell 等^[3]为了验证血浆中 miRNA 分子源于肿瘤细胞, 他们将人前列腺癌细胞 22Rv1 移植到 NOD/SCID 免疫缺陷小鼠体内。在小鼠血浆中检测到 miR-660 和 miR-629 (小鼠并不具有这两种同源基因), 说明 miR-660 和 miR-629 是由 22Rv1 细胞释放进入小鼠外周血中。

循环 miRNA 在血液中是否稳定是其作为生物标志物的前提之一。鉴于血液中含有丰富的 RNase, 人们猜想血液中 miRNA 是极不稳定的, 研究结果却出乎意料。Mitchell 等^[3]将合成的 3 种新秀丽小杆线虫 miRNA 加入到 RNase 未灭活的人类血浆中, 3 种外源性 miRNA 在 2 min 内就被迅速降解, 而 3 种内源性 miRNA 却没有明显的改变。Chen 等^[4]从肺癌 A549 细胞中提取 RNA, 扩增后得到 7 种 miRNA。用 RNase 对其处理 3 h 后, 50% 以上的 miRNA 仍是完整的, 而对照组的大分子 RNA (18S rRNA、28S rRNA、GAPDH、 β -actin 和 U6 RNA) 均被彻底降解。另外, 将血浆放置于室温 24 h, 或经过 8 次反复冻融, 甚至以强酸 (pH=1)、强碱 (pH=13) 或 DNase 处理 3 h, 血浆中 miRNA 没有显著变化^[3-4]。这些研究证实了循环 miRNA 是十分稳定的。目前的研究发现, 循环 miRNA 即可以与核磷蛋白 1 (NPM1)、家族蛋白 2 (Ago2) 和高密度脂蛋白 (HDL) 等物质结合^[5-7], 以复合物的形式存在于外周血中, 也可以包含于外泌体、微小体和凋亡小体中^[8-10], 从而免受 RNase 的降解。但是, 循环 miRNA 稳定的机制还需进一步

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81071921); 人力资源与社会保障部 2009 年度留学人员科技活动项目择优资助项目; 武汉市科技攻关计划项目 (201060938366-02)。 [△] 通讯作者, E-mail: lzx71@yahoo.com。

阐明。

2 循环 miRNA 与肿瘤

研究发现 miRNA 与肿瘤的发生和演进密切相关,并且在不同肿瘤中 miRNA 具有特定的表达谱^[11]。自从报道了淋巴

瘤患者血清中存在循环 miRNA 后,相继在肺癌、胃癌、乳腺癌和白血病等肿瘤患者中发现循环 miRNA 表达谱存在特异性的变化。表 1 对循环 miRNA 作为肿瘤标志物的相关研究报道进行了总结。

表 1 循环 miRNA 作为肿瘤标志物

肿瘤	标本	研究设计	检测方法	循环 microRNA
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ^[2]	血清	60 例患者/43 例健康对照	qRT-PCR	miRs-155,210,21 ↑
急性白血病 ^[26]	血浆	筛选:2 例患者/7 例健康对照 验证:61 例患者/16 例健康对照	MicroarrayqRT-PCR	miR-92a ↑
非小细胞肺癌 ^[4]	血清	筛选:混合分析 验证:152 例患者/75 例健康对照	SolexaqRT-PCR	miRs-25,233 ↑
结直肠癌 ^[15-16]	血浆	筛选:5 例患者血浆,癌组织/癌旁组织 1)验证:25 例患者/20 例健康对照 2)验证:180 例患者	qRT-PCR	miRs-17-3p,92 ↑
	血浆	筛选:20 例患者/20 例健康对照 验证:80 例患者,37 例肠炎,39 例健康对照	qRT-PCR	miRs-29a,92a ↑
胰腺癌 ^[17-19]	血浆	19 例患者/36 例健康对照	qRT-PCR	miRs-21,210,155,196a ↑
	血浆	筛选:11 例患者/14 例健康对照 验证:11 例患者/11 例健康对照	qRT-PCR	miR-210 ↑
胃癌 ^[20]	血浆	筛选:8 例患者血浆和癌组织 验证:69 例患者/30 例健康对照	qRT-PCR	miRs-17-5p,21,106a,106b ↑ let-7a ↓
前列腺癌 ^[3]	血浆	筛选:混合血浆 验证:25 例患者/25 例健康对照	qRT-PCR	miR-141 ↑
卵巢癌 ^[25]	血清	筛选:9 例患者/4 例健康对照 验证:19 例患者/11 例健康对照	qRT-PCR	miRs-21,92,93,126,29a ↑ miRs-155,127,99b ↓
乳腺癌 ^[24]	全血	83 例患者/44 例健康对照	qRT-PCR	miR-195,let-7a ↑

“↑”:miRNA 过表达,“↓”:miRNA 表达下调。

2.1 肺癌 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,在美国等发达国家居恶性肿瘤首位。Chen 等^[4]研究发现非小细胞肺癌患者血清中有 63 种 miRNA 过表达,28 种 miRNA 表达下调。随后用 qRT-PCR 方法验证,肺癌患者血清 miR-25 和 miR-223 的相对浓度比健康人分别高出 5 倍和 3 倍,而 let-7a 没有明显变化,提示 miR-25 和 miR-223 可以作为非小细胞肺癌诊断的生物标志物。Hu 等^[12]研究了血清 miRNA 表达谱在预测非小细胞肺癌患者术后生存率方面的使用价值:长生存率组和短生存率组患者之间血清中 miRNA 表达存在差异,发现有 11 种 miRNA 表达水平相差 5 倍以上,并筛选出了与生存率显著相关的 4 种 miRNA (miR-486、miR-30d、miR-1 和 miR-499),这 4 种 miRNA 的联合检测可以预测非小细胞肺癌患者的预后生存率。Rabinowits 等^[13]发现胰腺癌患者血浆外泌体内 miRNA 水平明显高于正常对照,认为血浆外泌体内 miRNA 可用于胰腺癌筛查。Sliva 等^[14]也认为血浆中小囊泡内 miRNA 具有筛查非小细胞肺癌和判断预后的价值。

2.2 结直肠癌 结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升的趋势。Ng^[15]等分析了 5 例结直肠癌患者的癌

组织和血浆中 95 种 miRNA 的表达水平,与健康对照者相比,其中 5 种 miRNA 在患者的癌组织和血浆中均过表达。同时也发现 25 例结直肠癌患者血浆中 miR-17-3p 和 miR-92 的含量明显较高,其中 10 例患者接受手术治疗 7 天后,这两种 miRNA 水平迅速下降。接着又对 180 例大样本(包括 90 例结直肠癌、20 例胃癌、20 例肠炎和 50 例健康人)进一步验证,发现 miR-92 在结直肠癌患者血浆中水平与对照组有较大的差异,miR-92 的 ROC 曲线下面积为 0.885,其敏感性和特异性分别为 89%和 70%,提示 miR-92 可以作为结直肠癌筛查的无创性肿瘤标志物。Huang 等^[16]使用 qRT-PCR 方法检测了晚期结直肠癌患者血浆中的 12 种 miRNA 分子,发现血浆中 miR-29a 和 miR-92a 水平较高,miR-29a 和 miR-92a 联合检测能够提高对结直肠癌诊断的敏感性和特异性。

2.3 胰腺癌 胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,胰腺癌患者 5 年生存率不到 5%。Wang 等^[17]分析了 4 种 miRNA (miR-21、miR-210、miR-155 和 miR-196a)在胰腺癌患者和健康人血浆中的表达差异,发现胰腺癌患者血浆中这 4 种 miRNA 分子均有不同程度的升高,这 4 种 miRNA 联合检测的

ROC 曲线下面积为 0.820, 对胰腺癌诊断的敏感度为 64%, 特异性为 89%。Kong 等^[18]研究发现 miR-196a 可以作为胰腺导管腺癌诊断的标志物, 和是否选择手术治疗的一个重要的参数。手术无法切除的胰腺导管腺癌患者血浆 miR-196a 水平明显高于可以手术治疗的患者, 并且 miR-196a 可以预测胰腺导管腺癌患者预后的平均生存率。Ho 等^[19]观察到 miR-210 在胰腺癌患者血浆中过表达, 提示 miR-210 也可以作为胰腺癌诊断的潜在标志物。

2.4 胃癌 在我国胃癌发病率居各类肿瘤的首位, 早期胃癌多无症状或仅有轻微症状, 当临床症状明显时病情已属晚期。Tsujiura 等^[20]分析胃癌患者血浆中 miRNA 表达谱, 发现 miR-21 和 miR-106b 的表达量明显上调, 术后一个月内则迅速下降。另外, 在 69 例胃癌患者血浆中 miR-17-5p、miR-21、miR-106a 和 miR-106b 的水平明显高于 30 例健康对照, 而 let-7a 水平较低。miR-106a 和 miR-106b 的 ROC 曲线下面积分别为 0.721 和 0.879, 提示循环 miRNA 可以作为新的胃癌早期诊断的生物标志物。

2.5 乳腺癌 乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一, 尽管临床上乳腺癌已经有相关肿瘤标志物, 如 CA-153 和 CEA, 但其灵敏度和特异性均偏低。Wang 等^[21]发现 miR-21、miR-106a、miR-126、miR-155、miR-199a 和 miR-335 在乳腺癌患者的癌组织和血清中表达量具有良好的相关性, 其中 miR-21、miR-106a 和 miR-155 过表达, 而 miR-126、miR-199a 和 miR-335 表达下调。另外, miR-21、miR-126、miR-155、miR-199a 和 miR-335 的表达与临床病理特征(如肿瘤分期和性激素受体表达等)密切相关。提示 miRNA 选择性表达可用于乳腺癌的诊断、分期和预后监测。Roth 等^[22]考察了乳腺癌相关的 miRNA 分子与肿瘤演进之间的关系。原发性乳腺癌(M0 期)患者血清中 miR-155 过表达, 且与早期患者(T1-T2 级)相比, miR-155 在较晚期患者(T3-T4 级)的血清水平明显较高。转移性乳腺癌(M1 期)患者血清 miR-10b、miR-34a 和 miR-155 水平明显高于健康对照, 说明这 3 种 miRNA 与肿瘤转移有关。Zhu 等^[23]发现癌组织孕酮受体阳性患者血清 miR-155 表达水平明显高于癌组织孕酮受体阴性患者。Heneghan 等^[24]也发现雌激素受体阴性患者血清 miR-10b 和 miR-21 含量高于雌激素受体阳性患者, 提示血清 miRNA 可用于乳腺癌的鉴别分型。

2.6 卵巢癌 卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 每年大约有 12.5 万人死于卵巢癌, 占各类妇科肿瘤的首位。Taylor 和 Gercel-Taylor^[8]分析了卵巢癌患者的癌组织和血液中外泌体内 miRNA 表达谱, 发现有 218 种 miRNA 分子在两者中均表达, 其中包括与卵巢癌相关的 8 种 miRNA 分子(miR-21、miR-141、miR-200a、miR-200c、miR-200b、miR-203、miR-205 和 miR-214)。另外, 在不同分期卵巢癌和良性卵巢病变患者的外泌体内这 8 种 miRNA 分子的表达水平有显著差异, 并且其水平与肿瘤恶性程度呈正相关。这些研究结果提示外泌体内 miRNA 表达谱可以替代组织活检用于卵巢癌筛查。Resnick 等^[25]发现 5 种 miRNA(miR-21、miR-92、miR-93、miR-126 和 miR-29a)在上皮性卵巢癌患者血清中过表达, 而 miR-155、miR-127 和 miR-99b 表达下调。并且发现 3 例 CA-125 阴性的卵巢癌患者血清中 miR-21、miR-92 和 miR-93 也过表达。这说明 miR-21、miR-92 和 miR-93 可以作为卵巢癌早期诊断的标志物。

3 展 望

循环 miRNA 的发现是肿瘤分子生物学革命性的突破, 与蛋白类肿瘤标志物相比, 循环 miRNA 已显示出自身独特的优势——高度的特异性和稳定性, 这些性质决定了其作为一种新的生物标志物的巨大潜力。循环 miRNA 能够预测肿瘤发生和演进的过程, 从而提高肿瘤诊断的准确率和治疗效果。目前, 循环 miRNA 是一个新兴的研究领域, 许多方法和技术仍处于探索阶段, 很多重要的问题急待解决。研究的病种范围还非常有限, 检测的样本数较小(通常仅有几十例), 检测方法繁琐且价格昂贵等, 这些问题将限制其进入临床应用。现在循环 miRNA 研究的目标是建立标准化样本制备程序, 优化检测步骤, 不断提高检测方法的敏感性, 还需要针对不同的人群建立相应的 miRNA 指纹库。虽然循环 miRNA 的研究正处在初级阶段, 但有理由相信循环 miRNA 是未来早期肿瘤诊断的有力武器。

参考文献

- [1] Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(9): 3713-3718.
- [2] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2008, 141(5): 672-675.
- [3] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [4] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.
- [5] Wang K, Zhang S, Weber J, et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(20): 7248-7259.
- [6] Arrovo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(12): 5003-5008.
- [7] Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(4): 423-428.
- [8] Taylor DD, Gercel-Taylor C. microRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(1): 13-21.
- [9] Skog J, Wurdinger T, Van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(12): 1470-1476.
- [10] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles [J]. PLoS ONE, 2008, 3(11): e3694.
- [11] 刘禹, 蒋晓峰. MicroRNA 与肿瘤的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 465-467.
- [12] Hu ZB, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling pre-

- dict survival of non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1721-1726.
- [13] Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day J M, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer [J]. Lin Lung Cancer, 2010, 10(1):42-46.
- [14] Silva J, Garcia V, Zaballos A, et al. Vesicle-related microRNAs in plasma of NSCLC patients and correlation with survival [J]. Eur Respir J, 2010, 37(6):617-623.
- [15] Ng EK, Chong WW, Jin H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of colorectal cancer patients: a potential marker for colorectal cancer screening [J]. Gut, 2009, 58(10):1375-1381.
- [16] Huang Z, Huang D, Ni S, et al. Plasma microRNAs are promoting novel biomarkers for early detection of colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 127(1):118-126.
- [17] Wang J, Chen J, Chang P, et al. microRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease [J]. Cancer Prev Res, 2009, 2(9):807-813.
- [18] Kong X, Du Y, Wang G, et al. Detection of differentially expression microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(5):602-609.
- [19] Ho AS, Huang X, Cao H, et al. Circulating miR-210 as a novel hypoxia marker in pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 3(2):109-113.
- [20] Tsuchiura M, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers [J]. Br J Cancer, 2010, 102(7):1174-1179.
- [21] Wang F, Zhang Z, Guo J, et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and serum from patients with breast tumor [J]. Gynecol Oncol, 2010, 119(3):586-593.
- [22] Roth C, Rack B, Muller V, et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):90.
- [23] Zhu W, Qin W, Atasoy U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects [J]. BMC Research Notes, 2009, 2(1):89.
- [24] Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer [J]. Ann Surg, 2010, 251(3):499-505.
- [25] Resnick KE, Alder H, Hagan JP, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1):55-59.
- [26] Tanaka M, Oikawa K, Takanashi M, et al. Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients [J]. PLoS ONE, 2009, 4(5):e5532.

(收稿日期:2011-10-03)

• 综 述 •

SELDI-TOF-MS 技术及在肿瘤和血液系统疾病中的应用研究

黄 华, 黄靖宇, 王 君 综述, 陈林兴 审核

(汕头大学医学院第二附属医院, 广东汕头 515041)

关键词: 蛋白质芯片; SELDI-TOF-MS; 肿瘤; 血液病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)04-0433-04

蛋白质组学旨在认识细胞、组织、器官内全部蛋白质表达数目、表达水平和蛋白质的更新、蛋白质序列和翻译后修饰以及蛋白与蛋白和其他分子之间在细胞膜、细胞内和细胞外的相互作用。以蛋白质为研究对象,可以对机体正常细胞和变异细胞的功能进行分析,寻找疾病的特异性标志物,并可以通过寻找终点的方法对化学制剂和药物等的毒副作用进行评估^[1]。表面增强激光解析离子化飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption and ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术是一种蛋白质芯片技术,可用于临床筛选新的肿瘤标志物、肿瘤早期诊断等,还可有效鉴别正常和病理状态时细胞蛋白质表达水平变化,为疾病早期诊断和预防提供依据。该技术应用范围广,尤其应用于肿瘤的早期诊断、疗效检测、复发早期预警和预后评估、发病机制研究等,在血液系统疾病中也已经有了一定的应用^[2]。

1 蛋白质组学及蛋白质芯片技术

1.1 蛋白质组学 早在 20 世纪 90 年代,澳大利亚麦考瑞大学的 Williams 和 Marc Wilkins 等就提出了“蛋白质组(proteome)”的概念^[3],目前对蛋白质组的定义是:一种细胞、组织或完整的生物体内的全部蛋白质,是一个在空间和时间上动态变

化的整体。对蛋白质组学的研究内容主要包括结构蛋白质组学和功能蛋白质组学两方面。结构蛋白质组学主要研究的是蛋白质表达模式,功能蛋白质组学主要研究蛋白质功能模式,目前主要集中在研究蛋白质组间相互作用关系^[4]。蛋白质能直接反映基因组所携带的遗传信息,蛋白质的表达如果出现异常就可能引发疾病,所以研究蛋白质的组成及其性质是揭示基因与疾病关系的重要途径。

1.1.1 蛋白质组学的研究内容 蛋白质组学大多应用于临床疾病的诊断、治疗及药物靶位的筛选,其中以对肿瘤的研究最多。包括寻找肿瘤标志物、肿瘤早期诊断和良恶性判断、肿瘤发病机制、肿瘤治疗药物靶位和抗肿瘤治疗效果、以及预后判断等^[5]。目前,蛋白质组学在检验医学中的应用逐渐受到更多关注,尤其是上述提及的在各系统肿瘤方面的研究,还涉及自身免疫性疾病方面的研究,蛋白质基因型和表型与疾病发生关系的研究等^[6]。

1.1.2 蛋白质组学的研究方法 目前最常用于蛋白质组学的研究方法主要包括:蛋白质样品分离技术、双向凝胶电泳技术(two dimensional electrophoresis, 2-DE)、基质辅助激光解吸电离质谱技术(matrix-assisted laser desorption ionization mass