

高尔基体驻膜糖蛋白 73 的研究进展及其 与肝癌等疾病的联系

江均昌,周林福 综述

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 高尔基体驻膜糖蛋白 73(GP73)是定位于高尔基体的Ⅱ型跨膜蛋白,在肝癌组织中高表达,并分泌入血。研究表明,GP73 作为血清标志物检测肝癌的特异性和灵敏度均优于 AFP。另外,GP73 在前列腺肿瘤、肾脏肿瘤、肺癌、食道肿瘤、精原细胞瘤等疾病中的表达也有增高,因此,GP73 也可能成为这些疾病辅助诊断的新型指标。但是,目前 GP73 的生理功能和表达调控机制尚不清楚。文中将从理化性质、细胞内分布、表达调节、与疾病相关性和临床应用等方面对 GP73 的迄今研究状况作一较为全面的综述。

[关键词] 肝肿瘤/诊断;高尔基体;糖蛋白类/血液;肿瘤标记,生物学;高尔基体驻膜糖蛋白 73;肝癌;血清肿瘤标志物

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)02-0215-07

Advances on Golgi glycoprotein 73 and its association with diseases

JIANG Jun-chang ZHOU Lin-fu (*Department of Biochemistry and Genetics, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] Golgi glycoprotein 73 (GP73) is a transmembrane glycoprotein residing in the cis-Golgi complex, which is strongly expressed in hepatocellular carcinoma (HCC) and secreted into the blood. It has been regarded as a promising serum tumor marker for the detection of HCC with higher sensitivity and specificity than AFP. GP73 is also significantly elevated in kidney cancer, prostate cancer, lung adenocarcinoma, esophageal cancer and seminomas; therefore, it would be helpful for the diagnosis of these diseases. However, the function of GP73 and the regulatory mechanism for its expression are unclear. In this article, the physical-chemical properties, the regulation of its expression, the relation with various cancers and the clinical applications of GP73 are reviewed.

[Key words] Liver neoplasms/diag; Golgi apparatus; Glycoproteins/blood; Tumor markers, biological; Golgi glycoprotein 73; Hepatocellular carcinoma; Serum tumor marker

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012,41(2):215-221.]

收稿日期:2011-08-15 修回日期:2011-10-20

基金项目:国家科技部十一五“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09103-680)。

作者简介:江均昌(1985-),女,生物化学与分子生物学硕士。

通讯作者:周林福(1973-),男,副教授,硕士生导师,从事传染病学研究;Email:239zlf@zju.edu.cn.

GP73 是近年新发现的Ⅱ型高尔基体驻膜糖蛋白,与肝癌等肿瘤密切相关,可能发展成为一个新的血清肿瘤标志物,具有重要的临床价值。但到目前为止,人们对 GP73 生物学功能和表达调控机制等的了解还不够深入。

1 GP73 的基本概况

1.1 GP73 的发现 2000 年,Kladney 等人通过对急性成人巨细胞性肝炎患者和正常人的肝脏 cDNA 文库进行消减杂交发现,GP73 mRNA 在巨细胞性肝炎中的表达特异性升高^[1]。该 mRNA 编码的蛋白质含 401 个氨基酸,理论分子量为 45kDa。由于糖基化和酸性氨基酸的作用,该蛋白在免疫印迹分析中的条带异常迁移,表现为 73 kDa,且为高尔基体驻膜蛋白,故将之称为高尔基体驻膜糖蛋白 73 (Golgi Glycoprotein 73, GP73),又由于它具有典型的Ⅱ型跨膜蛋白结构,故又称之为Ⅱ型高尔基体膜蛋白(type Ⅱ Golgi membrane protein, GOLPH2 或 Golgi membrane protein 1, GOLM1)^[1]。

1.2 GP73 及其编码基因的结构和特性

1.2.1 GP73 编码基因 GP73 基因(Gene ID: 51280)位于 9 号染色体短臂 9q21.33 位置,全长 74,028 bp,含有 10 个外显子和 9 个内含子,可转录出 2 个转录本 mRNA。GP73 mRNA 转录本 1(Accession: NM_016548.3),全长 3080 bp,仅含有一个长度为 1203 bp 的蛋白质编码区。mRNA 转录本 2(Accession: NM_177937.2),全长 3047 bp,蛋白质编码区长度也为 1203 bp。两个转录本 mRNA 仅在 5'端前段序列有所不同,但两个编码区翻译成相同的 GP73 蛋白^[1]。

1.2.2 GP73 的理化特性 GP73 的酸性氨基酸含量较高(Asp 5.5%, Glu 12.2%),等电点为 4.72。根据蛋白的氨基酸分布预测,GP73 具有明显的亲水性,但 N 端具有一个疏水的单跨膜结构域,跨高尔基体膜后 N 端位于细胞浆内,C 端位于高尔基体腔内,跨膜结构域之后有几个卷曲螺旋结构域,可以推测,GP73 可能通过此高尔基体腔内结构域与其它蛋白质相互作用。N 端含有一个 N-十四烷酰化位点,而十四烷酰化蛋白在信号转导和蛋白质磷酸化/去磷

酸化反应中发挥重要作用,因此这一特点可能具有重要生物学意义。在氨基酸 28 和 29 之间具有潜在的信号肽酶切割位点^[1]。C 端含有高度酸性结构域和 5 个可能的糖基化位点。GP73 虽然位于高尔基体膜上,在 N 端第 55 个氨基酸后具有转换酶识别位点,但经转换酶(PC)弗林酶切后,C 端胞外部分释放到细胞外,可形成分泌型 GP73(sGP73)^[2]。

1.3 GP73 各结构域的功能研究

1.3.1 C 端高度酸性结构域 Wright 等人^[3]利用基因陷阱法制作了 GP73 C 末端被截短的(GP73^{tr/tr})转基因小鼠。GP73^{tr/tr}仍含有高尔基体定位和蛋白转化酶作用的结构域,但 C 端缺失了酸性结构域。GP73^{tr/tr}小鼠存活率降低,同时产生不同程度的肾脏和肝脏病变,如局灶性节段性肾小球硬化,广泛的透明血栓在肾毛细血管处沉积,小泡性肝脂肪变性,肝细胞核膜异常,核内出现包涵体。雌性小鼠的疾病更加严重,死亡率更高。在正常的肝脏和肾脏组织中,GP73^{tr/tr}表达水平仍较低,而在病变的肾皮质和老年的小鼠肝脏中表达显著升高。常规的血清学筛查实验表明,病变组织肾脏和肝脏的功能并没有明显改变。这些现象说明,完整的 GP73 蛋白是小鼠正常生存所必需的,并在肾脏和肝脏的上皮细胞功能中起着重要的作用,且 GP73 的表达是受激素调控的。但 GP73 酸性结构域缺失导致小鼠死亡率增加的具体机制尚不清楚。

1.3.2 N 端卷曲螺旋结构域 Puri 等人^[4]构建了含 GP73 蛋白不同结构域的嵌合体,再与高尔基体蛋白 Giantin 共定位,证明 N 端卷曲螺旋结构域是 GP73 稳定定位于在高尔基体膜上所必需的。

Zhou 等人^[5]发现,GP73 可通过卷曲螺旋结构域与分泌型 Clusterin(sCLU)结合,证实了 Kladney 等人的预测^[1]。

1.4 GP73 在正常组织中的表达分布 GP73 在人正常结肠、肺、肾、前列腺等组织的上皮细胞中有明显的表达,在正常肝脏组织的胆管上皮细胞中也持续表达,而在正常肝细胞中几乎不表达。另外,GP73 mRNA 在结肠、胃、前列腺、气管等组织中表达水平较高,而在胎盘、辜

丸、脾脏、骨骼肌、淋巴组织、白细胞、正常肝细胞等组织中几乎不表达^[1]。

1.5 GP73 的表达调控 肝癌细胞 HepG2 在正常情况下不表达 GP73 mRNA, 而经腺病毒 rec700 感染后 GP73 蛋白及 GP73 mRNA 含量均升高, 且不受感染后期反应抑制剂 AraC 的抑制^[1]。通过使用突变缺陷的腺病毒感染肝癌细胞发现, 腺病毒是通过其表达的早期蛋白 E1A C 端的 CID 结构域 (CtBP 结合域) 来调节 GP73 表达的^[6]。可见, 病毒感染可以诱导 GP73 表达, 且这种表达是病毒感染早期反应的一个特点。

GP73 在 HepG2.2.15 细胞中高水平表达, 但在未感染 HBV 的 HepG2 细胞和感染 HBV 却不支持 HBV 颗粒复制的 HepG2T4.1 细胞中不表达^[7], 这说明 GP73 表达是肝细胞感染嗜肝病毒后的一个反应。由此推测, GP73 可能在感染性病毒颗粒形成过程中或病毒蛋白在高尔基体中的加工处理过程中发挥重要作用, 以利于病毒的侵袭, 也有可能, GP73 是宿主细胞抗病毒反应中的一部分, 从而限制病毒的毒性作用或复制。这些作用将来可通过体外 RNAi 抑制 GP73 蛋白的表达等实验来证实。

GP73 在 SK-Hep-1 细胞中的表达水平较低, 加入 IFN- γ 14 h 后可上调至 2.35 倍, 并在 24 h 时到达顶峰。同时, GP73 的表达水平可被 TNF- α 下调至 0.1 倍。这些现象说明, GP73 的表达是 IFN- γ 和 TNF- α 在细胞内信号传导途径下游的重要作用靶点, 也表明 GP73 是肝细胞损伤反应的重要细胞内靶点^[7]。

由此可见, GP73 在肝细胞中的表达受病毒依赖的和非病毒依赖的两个明显不同的机制调控。

1.6 GP73 蛋白在细胞内的转运 正常情况下, GP73 位于顺式高尔基体, 同时也会有一部分循环至细胞表面, 然后又直接通过次级内体旁路途径回到高尔基体, 且这一过程不依赖微管和 PI3 激酶^[4]。在肝癌细胞中, 当 GP73 循环到反式高尔基体和内体时被蛋白质转换酶 (PC) 弗林切割, 酶切后的腔内结构域形成分子量比全长 GP73 小的分泌型 GP73 (sGP73), 分泌至细胞外, 导致细胞培养上清或肝病患者的

血清中出现 GP73^[8-9]。

2 GP73 的生物学功能

高尔基体是个结构复杂的细胞内处理中心, 其功能异常与多种疾病的发生密切相关, 如先天性糖蛋白糖基化缺陷和肌营养不良等。GP73 定位于高尔基体, 推测其可能参与高尔基体结构维持, 蛋白质修饰, 细胞内转运, 细胞信号转导等生理过程。

了解 GP73 的细胞来源有利于阐明它在高尔基体中的生物学功能。当前的研究表明, GP73 在多种正常肝外组织上皮细胞中呈组成性表达^[1], 提示该分子在上皮细胞中具有某种管家基因的功能。在疾病时, GP73 表达水平显著升高, 激活的星状细胞 (即, 肝窦内衬细胞) 也分泌 GP73^[10], 提示该分子可能具有多种未知功能。GP73 与 sCLU 前体和成熟 sCLU 均可结合, 而这与 sCLU 成熟的过程相一致^[5]; sCLU 前体主要定位在内质网和高尔基体, 而切割后成熟的 sCLU 主要分泌出细胞外, 由此可以推测, GP73 可能协助 sCLU 的翻译后修饰, 转运和分泌。已知 GP73 和 sCLU 在各种人类恶性肿瘤中都过度表达^[3, 11-14], 且两个分子的转基因小鼠模型的表型类似^[3], 这表明二者的相互作用可能在这些表型变化的分子机制中起着重要的调节作用。另外, GP73 还具有一个 C 端酸性结构域和几个可能的糖基化位点, 但这些特征性结构的作用尚不清楚。

目前阐明 GP73 的功能的研究还较少, 其它均处于假设阶段。将来我们可通过蛋白质过表达, 核酸抑制, 寻找与之相互作用的蛋白等实验进一步阐明 GP73 的功能。

3 GP73 与某些疾病的关系

3.1 GP73 与肝脏疾病 正常肝脏组织中的 GP73 蛋白表达水平较低, 仅胆管上皮细胞组成性表达, 而肝细胞几乎不表达^[1]。然而在病毒性 (HBV, HCV) 和非病毒性 (酒精性, 自身免疫性) 肝硬化中, GP73 表达水平都显著升高, 几乎每一个肝细胞都强烈表达, 在肝组织中围绕肝小管分布, 但在胆管上皮细胞中的表达却不变。可见, GP73 在器官水平的表达增高是由于

肝细胞中 GP73 表达上调的结果,且 GP73 在各种原因引起的肝脏疾病中都明显表达增加,与病因无关^[7]。由此可以推测,GP73 可能在肝脏疾病的肝细胞内信号通路中发挥重要作用。Fimmel 等人对肝脏疾病早期的 GP73 水平进行分析发现,GP73 表达上调是肝脏疾病早期的一个共同特点。

在各种原因的急性或慢性肝炎中和在肝脏疾病向肝硬化进展的过程中,肝细胞的 GP73 表达水平升高,与病情阶段相关,且在自身免疫性肝炎的早期 GP73 的升高是可逆的^[10]。这种表达模式表明,GP73 表达有两种调节机制:一种是在急性肝细胞受损过程中被激发,另一种是在慢性肝脏组织重塑和纤维化过程中被激发,而这种进行性组织重塑和纤维化是 GP73 表达的主要激发因素,且这种调节对疾病的严重性和慢性程度有阈值要求。

Block 等人^[9]通过糖蛋白组学分析患肝细胞肝癌(HCC)的人和美洲旱獭血清释放的寡糖发现,二者血清 GP73 水平均升高且高度岩藻糖基化,表明 HCC 患者的高尔基体功能发生失调。Norton 等人^[15]使用凝集素亲和层析法和质谱法进一步证明,从 HCC 来源的细胞系分泌出来的 GP73 中有 3/4 的被岩藻糖基化,从培养的肝癌细胞分泌出来的大部分 GP73 分子上至少 2/3 N-连接糖基化位点被占据。

毛一雷等人^[16]用免疫印迹法检测中国健康人群、非肝病患者、HBV 携带者和肝癌患者的血清 GP73 水平,发现中国人群 HBV 携带者的 GP73 水平(7.82 ± 10.72)与对照组相(2.80 ± 5.19)比较明显升高,这说明 GP73 的表达与肝脏损害直接相关。而 HCC 患者的 GP73 水平(40.36 ± 64.43)又远远高于 HBV 携带者,平均值是对照组的近 20 倍,提示 GP73 是 HCC 发生发展过程中某个特异的基因表达的产物,和 HCC 有重要关联。

3.2 GP73 与前列腺肿瘤 基因芯片法分析前列腺肿瘤中的异常表达基因发现,GP73 mRNA 在前列腺肿瘤组织中差异表达,是正常组织的 2.48 倍^[17-19]。GP73 蛋白也在前列腺肿瘤中持续表达,明显高于正常腺体,主要来源于前列腺上皮细胞。令人吃惊的是,前列腺细胞培养液

和前列腺患者的尿液中都含有完整的 GP73 蛋白,但其释放的具体机制尚不清楚^[20-21]。

Wei 等人^[22]通过观察 GP73 和 MYO6 在前列腺肿瘤变过程中表达与细胞定位的变化,证明高尔基体形态和分子组成在前列腺肿瘤变的过程中发生了持续改变。

3.3 GP73 与肾脏疾病 由于 GP73 在维持肾脏的完整性和功能上具有重要作用^[3],Fritzsche 等人^[11]首次对 GP73 在肾细胞癌中的诊断和预后评估价值进行了探讨。研究发现,GP73 在正常肾组织(尤其是远端小管上皮细胞)中有表达,在肾透明细胞癌中表达降低,而在乳突状肾细胞癌和嫌色肾细胞癌中却持续表达,但与临床病理参数之间无明显相关性。所以,与 GP73 蛋白在肝癌和前列腺肿瘤中的诊断价值相比,它对多肾细胞癌的诊断和预后评估价值不大。

3.4 GP73 与肺癌 Zhang 等人^[23]对 GP73 在肺癌中的表达进行检测发现,GP73 几乎在所有的肺腺癌标本均呈阳性(100%),而仅有 16.3% 的鳞状细胞癌标本呈阳性,且在肺腺癌组织中的表达显著高于其它类型的肺癌。肺癌患者的血清 GP73 水平(69 ng/ml)比健康人群(53 ng/ml)高 30%。

3.5 GP73 与食道肿瘤 Katada 等人^[24]发现 GP73 基因在食道癌细胞系 TE4(对 CDDP 高度抵抗)中高表达,降低 GP73 基因表达可以减少 TE4 细胞系对 CDDP 的抗性,这提示 GP73 基因将来可能成为分子靶向法与 CDDP 共同治疗食道癌的一个候选靶基因。进一步阐明 GP73 表达降低使 TE4 对 CDDP 的抗性减小的具体机制,将有利于发现靶向治疗食道癌的新方法。

3.6 GP73 与精原细胞瘤 瑞士 Fritsch 等人^[25]使用免疫组化法评估了睾丸精原细胞瘤中 GP73 的表达模式。结果显示,GP73 在精原细胞瘤和小管内莱迪希细胞(睾丸间质内细胞)肿瘤中高度表达,表明 GP73 与此恶性肿瘤的进展有关系,可以作为使用免疫组化法评估睾丸肿瘤的新标志物,尤其适用于与肝细胞肿瘤类似的染色背景,与血清 GP73 水平联合使用有利于检测肿瘤转移和肿瘤复发。

4 GP73 的应用研究

4.1 GP73 用于肝癌诊断 为了检测 HCC 患者血清中 GP73 含量并评估其诊断 HCC 的灵敏度和特异性, Marrero 等人^[8]使用蛋白质免疫印迹方法检测了 352 例美国各种肝病患者和非肝病患者血清 GP73 和 AFP。实验发现, HCC 患者的血清 GP73 水平明显高于肝硬化患者($P < 0.001$), 以 10 个相对单位为临界值时, 其敏感度和特异性分别为 69% 和 75%, 尤其对于早期 HCC 的诊断, GP73 的灵敏度(62%)明显高于 AFP(25%), 更具有诊断价值。另外, 在血清 AFP 水平低于 20 ng/ml 的 HCC 患者中, 57% 人的 GP73 表达水平升高。Hu 等人^[12]使用同样的方法检测了亚洲人群肝脏疾病中血清 GP73 的水平。结果表明, 亚洲 HBV 相关的 HCC 患者的血清 GP73 水平显著高于健康人群和其它疾病人群, 以 7.4 个相对单位为阈值时, 其灵敏度和特异性分别为 77.4% 和 83.9%。RT-PCR 方法检测 HBV 相关的 HCC 患者血清 GP73 RNA 的灵敏度和特异性分别为 87.1% 和 83.9%。而 AFP 诊断 HCC 的灵敏度和特异性分别为 48.4% 和 96.8%。毛一雷等人^[16]使用蛋白质免疫印迹方法检测了 173 例中国人血清标本发现, 血清 GP73 诊断中国人 HCC 的敏感性和特异性分别为 76.9% 和 92.8%, 敏感性明显高于 AFP(48.6%)。这均表明 GP73 是个比 AFP 更好的 HCC 早期诊断标志物。Gu 等人^[26]使用 ELISA 法检测了 263 例各种肝病和其它疾病患者的血清 GP73 水平, 发现肝病患者的血清 GP73 水平显著高于健康人群和其它疾病患者, 其灵敏度和特异性分别为 82% 和 80% (阈值为 85.5 ng/ml), 然而各种肝病之间以及其它疾病与健康人群之间的血清 GP73 浓度均无明显差异, 提示血清 GP73 可用于肝脏疾病的综合诊断指标。Riener 等人^[27]也使用 ELISA 法检测血清 GP73, 发现 HCV 感染导致的 HCC 和胆管癌(BDC)患者的血清 GP73 水平(均值分别为 18 $\mu\text{g/ml}$ 和 14.5 $\mu\text{g/ml}$)明显高于健康人群(均值为 4 $\mu\text{g/ml}$)。免疫组化实验也表明, HCC 和 BDC 的肝脏组织强烈表达 GP73, 由此可见, GP73 有望成为监测 HCV 肝

炎转化成 HCC 的一个血清标志物, 但能否作为 BDC 的血清标志物则需要更多标本进行评估。

虽然已有众多研究表明 GP73 可作为 HCC 早期检测的血清标志物, 但一直缺乏大量的人群研究证明, 且还未有 GP73 诊断 HCC 手术切除后复发的研究。2010 年, 毛一雷等人^[28]对 4217 例包括 HBV 携带者, 肝硬化、肝癌、良性肝脏肿瘤、其它非肝脏肿瘤患者和健康人群等在内的标本研究表明, 血清 GP73 在 HCC 中的表达显著升高(以 8.5 个相对单位作为临界值, HCC 患者 14.7 vs 肝硬化患者 4.7, HBV 携带者 2.9, 健康人群 1.2, $P < 0.001$), 检测 HCC 的灵敏度和特异性分别为 74.6% 和 97.4%, 而 AFP 为 58.2% 和 85.3%, 可见, GP73 具有明显优势。另外, 血清 GP73 在 HCC 肿瘤物切除后降低, 在肿瘤复发后升高。同时发现, 尽管其它非肝癌肿瘤的血清 GP73 有所升高, 但远远低于 HCC。由此可见, GP73 是诊断 HCC 和监测术后复发的一个可靠的血清学指标。

另外, 研究发现, 高度岩藻糖基化的 GP73 是 HCC 特异的, 检测血清中的糖基化 GP73 可以增加对 HCC 诊断的特异性^[9]。

4.2 GP73 用于前列腺肿瘤诊断 为了验证 GP73 对前列腺肿瘤的检测意义, Laxman 等人^[29]使用包括 GP73 在内的多个标志物联合检测人尿液 mRNA。结果发现, 联合 GP73 的多重标志物对前列腺肿瘤诊断的效果比仅使用血清 PSA^[30]或 PCA3^[31]好, 表明 GP73 mRNA 可能成为前列腺肿瘤的预测指标。Kristiansen 等人^[20]则应用了免疫组化及半定量评分的方法, 检测了 614 例前列腺肿瘤标本的 GP73 蛋白表达水平, 结果显示, GP73 在前列腺肿瘤腺体中的表达明显升高, 诊断灵敏度为 92.3%。更为重要的是, GP73 在前列腺肿瘤内的不均一性较低, 且在 84% 的 AMACR 阴性的前列腺组织中呈高表达。这些数据都表明, GP73 可成为前列腺肿瘤诊断的一个辅助的生物标志物。

5 展 望

GP37 自被发现后, 一直受到人们的关注, 最近发表的 GP73 研究文献日益增加, 但是仍有很多问题尚未解决。GP73 研究的一个关键

问题是 GP73 的生物学功能尚不清楚。GP73 既可能是高尔基复合体的一个结构上的组成成分,也可能参与了蛋白质运输或分泌,然而,GP73 的蛋白质序列显示其没有独特的功能结构域。虽然敲除 GP73 的转基因小鼠可能有助于研究 GP73 功能,但从 AFP 的研究看来,基因敲除方法产生的结果值得怀疑。总之,明确 GP73 的功能比建立它的诊断方法难度更大。

另外一个尚待解决的问题是 GP73 的分泌机制。已有研究描述了 sGP73 的弗林蛋白酶切割分泌机制研究,也有文献报道了它的顺行分泌途径,但具体的分泌途径和尿液中完整 GP73 的分泌机制尚有待进一步探索。

尽管 GP73 的功能还不清楚,但它在各种恶性肿瘤中的差异表达表明,GP73 表达增加似乎是恶性肿瘤的一个共同特点,它很可能成为一个重要的肿瘤标志物,但其特异性和灵敏度究竟如何尚需要进行更多的探究。

References:

- [1] Kladney R D, Bulla G A, Guo L, et al GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection [J]. **Gene**, 2000, 249(1-2): 53-65.
- [2] Bacher C, Fimmel C, Linstedt A D, et al Endosomal trafficking and proprotein convertase cleavage of cis Golgi protein GP73 produces marker for hepatocellular carcinoma [J]. **Traffic**, 2007, 8(10): 1415-1423.
- [3] Wright L M, Yong S, Picken M M, et al Decreased survival and hepato-renal pathology in mice with C-terminally truncated GP73 (GOLPH2) [J]. **Int J Clin Exp Pathol**, 2009, 2(1): 34-47.
- [4] Puri S, Bacher C, Fimmel C, et al Cycling of early Golgi proteins via the cell surface and endosomes upon lumenal pH disruption [J]. **Traffic**, 2002, 3(9): 641-653.
- [5] Zhou Yan, Li Lei-ke, Hu Long-bo, et al Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2/GP73/GOLM1) interacts with secretory clusterin [J]. **Mol Biol Rep**, 2011, 38(3): 1457-1462.
- [6] Kladney R D, Tollefson A E, Wold W S, et al Upregulation of the Golgi protein GP73 by adenovirus infection requires the E1A CtBP interaction domain [J]. **Virology**, 2002, 301(2): 236-246.
- [7] Kladney R D, Cui Xiao-yen, Bulla G A, et al Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease [J]. **Hepatology**, 2002, 35(6): 1431-1440.
- [8] Marrero J A, Romano P R, Nikolaeva O, et al GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. **J Hepatol**, 2005, 43(6): 1007-1012.
- [9] Block T M, Comunale M A, Lowman M, et al Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2005, 102(3): 779-784.
- [10] Iftikhar R, Kladney R D, Havlioglu N, et al Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease [J]. **Am J Gastroenterol**, 2004, 99(6): 1087-1095.
- [11] Fritsch F R, Riener M O, Diétel M, et al GOLPH2 expression in renal cell cancer [J]. **BMC Urol**, 2008, 8: 15.
- [12] Hu Jin-song, Wu De-wu, Liang Shuo, et al GP73, a resident Golgi glycoprotein, is sensibility and specificity for hepatocellular carcinoma of diagnosis in a hepatitis B-endemic Asian population [J]. **Med Oncol**, 2009, 27(2): 339-345.
- [13] Panico F, Rizzi F, Fabbri L M, et al Clusterin (CLU) and lung cancer [J]. **Adv Cancer Res**, 2009, 105: 63-76.
- [14] Lau S H, Sham J S T, Xie D, et al Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis [J]. **Oncogene**, 2006, 25(8): 1242-1250.
- [15] Norton P A, Comunale M A, Krakover J, et al, N-linked glycosylation of the liver cancer biomarker GP73 [J]. **J Cell Biochem**, 2008, 104(1): 136-149.
- [16] Mao Yi-lei, Yang Hua-yu, Xu Hai-feng, et al (毛一雷, 杨华瑜, 徐海峰, 等) Significance of Golgi glycoprotein 73, a new tumor marker in diagnosis of hepatocellular carcinoma: a primary study [J]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi (中华医学杂志)**, 2008, 88(14): 948-951. (in Chinese)
- [17] Luo Jian-Hua, Yu Yan-Ping, Cieply K, et al Gene expression analysis of prostate cancers [J].

- Mol Carcinog**,2002,33(1):25-35.
- [18] LAPOINTE J, LI CHUNDE, HIGGINS J P, et al Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**,2004,101(3):811-816.
- [19] KRISTIANSEN G, PILARSKY C, WISSMANN C, et al Expression profiling of microdissected matched prostate cancer samples reveals CD166/MEMD and CD24 as new prognostic markers for patient survival [J]. **Journal of Pathology**,2005,205(3):359-376.
- [20] KRISTIANSEN G, FRITZSCHE F R, WASSERMANN K, et al GOLPH2 protein expression as a novel tissue biomarker for prostate cancer: implications for tissue-based diagnostics [J]. **Br J Cancer**,2008,99(6):939-948.
- [21] VARAMBALLY S, LAXMAN B, MEHRA R, et al Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer [J]. **Neoplasia**,2008,10(11):1285-1294.
- [22] WEI Shuan-zeng, DUNN T A, ISAACS W B, et al GOLPH2 and MYO6: putative prostate cancer markers localized to the Golgi apparatus [J]. **Prostate**,2008,68(13):1387-1395.
- [23] ZHANG Fang-fang, GU Yan-li, LI Xiang, et al Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in lung adenocarcinoma tissue [J]. **Clinical Biochemistry**,2010,43(12):983-991.
- [24] KATADA T, ISHIGURO H, KIMURA M, et al GP73 contributes to the sensitivity of cisplatin in esophageal cancer [J]. **Esophagus**,2009,6(3):173-176.
- [25] KATADA T, ISHIGURO H, KIMURA M, et al GOLPH2 expression may serve as diagnostic marker in seminomas [J]. **BMC Urol**,2010,10:4.
- [26] GU Yan-li, CHEN Wen-li, ZHAO Yu, et al. Quantitative analysis of elevated serum Golgi protein-73 expression in patients with liver diseases [J]. **Ann Clin Biochem**,2009,46(Pt 1):38-43.
- [27] RIENER M O, STENNER F, LIEWEN H, et al Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas [J]. **Hepatology**,2009,49(5):1602-1609.
- [28] MAO Yi-lei, YANG Hua-yu, XU Hai-feng, et al Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. **Gut**,2010,59(12):1687-1693.
- [29] LAXMAN B, MORRIS D S, YU J, et al A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer [J]. **Cancer Res**,2008,68(3):645-649.
- [30] BRAWER M K, CHETNER M P, BEATIE J, et al Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen [J]. **J Urol**,1992,147(3 Pt 2):841-845.
- [31] de KOK J B, VERHAEGH G W, ROELOFS R W, et al DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors [J]. **Cancer Research**,2002,62(9):2695-2698.

[责任编辑 张荣连]