

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

蛋白质组学在甲状腺疾病中的研究进展

邹小白 郑旭琴

【摘要】 蛋白质组学是在蛋白质的整体水平上进行研究,从而获得关于细胞代谢、疾病发展等过程的全面认识。近几年来,蛋白质组学中差异蛋白质的研究在判断甲状腺结节的良、恶性及了解各种甲状腺疾病的发病机制中发挥日趋重要的作用。研究表明,一些差异蛋白表达的上调可以抑制细胞凋亡及上调细胞凋亡阈值,致使细胞异常增殖及分化,最终导致肿瘤;也可促进自身免疫炎症反应,加重 Graves 病或桥本甲状腺炎的病情。

【关键词】 蛋白质组学;甲状腺疾病;分子标志物

The progress of proteomics in thyroid diseases Zou Xiaobai, Zheng Xuqin. Department of Endocrinology & Metabolism, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zheng Xuqin, Email: zhengxuqin@njmu.edu.cn

【Abstract】 Proteomics mainly refers to obtain the comprehensive understanding of the process of cell metabolism and disease development through the research at the overall level of protein. Recently, the differential expression of proteins in proteomics plays an increasingly crucial role in distinguishing benign from malignant thyroid nodules and understanding the pathogenesis of various thyroid diseases. Many studies reveal that the up-regulation of some differentially expressed proteins can inhibit apoptosis and up-regulate the threshold of apoptosis, resulting in abnormal proliferation and differentiation of cells, eventually leading to the development of tumors. Also, such up-regulation can promote autoimmune inflammation, aggravating Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis.

【Key words】 Proteomics; Thyroid diseases; Molecular markers

甲状腺疾病是常见的内分泌系统疾病,主要包括甲状腺肿瘤、Graves 病、桥本甲状腺炎及亚急性甲状腺炎等。随着各种甲状腺疾病发病率的增加,找到更有效的诊断及治疗方法尤为重要。目前甲状腺细针穿刺细胞学(FNAB)被认为是术前评估甲状腺结节良、恶性的金标准^[1]。但研究表明,进行 FNAB 后经细胞病理学检查,仍有 15%~20% 的结节为不确定或可疑恶性^[2]。因此,找到更好的鉴别甲状腺良、恶性结节的方法,避免过度治疗及不必要的手术,是目前临床医师面临的困难。如今基因组学关于甲状腺疾病相关标志物 BRAF、NRAS 及 TERT 等的研究较多,对于鉴别良、恶性结节及转移有一定意义^[3]。然而蛋白质复杂的翻译后修饰、蛋白质-蛋白质之间相互作用等无法从基因表达中所反映。此

外,蛋白质可影响从细胞信号转导、迁徙、转运到催化反应和协调免疫反应等多种生物学功能^[4]。因此,蛋白质水平的研究可以进一步为疾病的诊断提供帮助,甚至有利于新药的研发。对于蛋白质组学中分子标志物的深入研究,可以为甲状腺结节提供更好的诊治思路。对于其他甲状腺疾病(Graves 病、桥本甲状腺炎等)蛋白质水平的研究,尤其是差异蛋白方面,也可以更好地揭示人体生理或病理状态下的细胞调控机制。

1 蛋白质组学的概念及方法

蛋白质组是指一个基因组所表达的全部蛋白质,最早于 1994 年由澳大利亚 Macquarie 大学的 Wilkins 首次提出^[5]。由于蛋白质组具有可调节性以及时空性,因此,蛋白质组是指在特定环境、特定时刻以及特定实验条件下基因组所表达的全套蛋白质,可从整体水平探讨细胞内动态蛋白质的组成形式、表达情况以及修饰状态^[6]。从研究策略上,可分为表达蛋白质组学、功能蛋白质组学以及结构蛋

白质组学等,其中表达蛋白质组学旨在研究正常或疾病状态下蛋白表达的差异,更有助于疾病的早期诊断及鉴别。目前蛋白质组学的研究方法主要有二维凝胶电泳(2DE)、物质谱、蛋白质/抗体微阵列以及生物信息学(大规模数据处理的计算机系统和软件)等。蛋白质组的研究均需要进行分离、鉴定及图谱化、分析等,其中 2DE 及物质谱是分离、鉴定两大步骤的支撑技术。

1.1 2DE 2DE 是由 Klose 和 O'Farre 在 1975 年分别于各自实验室发明的。其第一向称为等电聚焦(IEF),其主要是依据蛋白质分子的等电点差异而将其分离;第二向称为 SDS-PAGE,主要是根据相对分子质量的大小不同而将其分离。由于双向凝胶电泳对批量蛋白质可实现一次性分离,具有高分辨率和高灵敏度的优点。

1.2 物质谱 物质谱是鉴定蛋白质种类及寻找分子标志物的有效手段,主要原理是根据不同离子间的质荷比(m/z)的差异来分离并确定相对分子质量。蛋白质组学研究中常用的是基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)、电喷雾电离质谱(ESI-MS)以及表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)等质谱技术。基于质谱的蛋白质分析技术也从鉴定(定性)蛋白质组学的研究发展到定量蛋白质组学,定量蛋白质组学可分为绝对定量(MRM/SRM PRM)以及相对定量(label free、同位素代谢标记法、同重同位素标签标记定量法等)。

2 甲状腺疾病的分子标志物

2.1 甲状腺肿瘤

2.1.1 铁重链蛋白(FHC)、过氧化物酶(PRX)1 等 Giusti 等^[7]利用 2DE 及 MALDI-TOF-MS 等方法研究甲状腺癌患者术后的甲状腺组织,在经典变异型甲状腺乳头状癌(PTC)及高细胞变异型甲状腺乳头状癌(TVC)中发现 17 种特异性蛋白表达明显上调,包括甲状腺素转运蛋白、铁轻链蛋白、3-磷酸甘油醛脱氢酶、乳酸脱氢酶-B、膜突蛋白(moesin)、膜联蛋白 1、半乳糖凝集素-3、 β -肌动蛋白及血清白蛋白等,其中 9 种蛋白均可表达于经典变异型 PTC 和 TVC 中,而 moesin、半乳糖凝集素-3、蛋白位点位于 63 位的甲状腺素转运蛋白等仅表达于经典变异型 PTC 中, β -肌动蛋白、血清白蛋白、蛋白位点位于 56 位的甲状腺素转运蛋白、蛋白酶体活化剂-1 仅表达于 TVC 中。此项研究还发现,另有 12 种蛋白仅表达于经典变异

型 PTC 中,FHC、PRX1 及 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶表达于 TVC 中,这 3 种蛋白均可以通过抗氧化还原反应,对细胞的增殖、分化及凋亡起调控作用,具体作用通路不尽相同,但过量的表达均会抑制细胞凋亡,从而导致异常增殖及分化。对于以上利用蛋白质组学所发现的高表达于甲状腺肿瘤中且发挥不同作用的乳酸脱氢酶-B(代谢作用)、FHC 和铁轻链蛋白(储存作用)、膜联蛋白 1(细胞凋亡)及 moesin(结构),利用 ELISA 及 Western 印迹对术前甲状腺穿刺获得甲状腺组织进行验证及分析,发现此 5 种蛋白表达上调,且膜联蛋白 1 对于甲状腺肿瘤诊断的敏感性及其特异性较高^[8]。膜联蛋白 1 是结构相关钙离子依赖的磷脂结合蛋白,为膜联蛋白超家族中的一员,其参与了磷脂酶 A2 活性的抑制、离子通道形成、细胞信号转导及细胞凋亡等多种生物学活动^[9]。研究显示,在未分化型甲状腺滤泡状癌中,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体可促进膜联蛋白 1 的表达,并诱导其转移到凋亡细胞的膜上,促进细胞凋亡的发生^[10]。

2.1.2 α -烯醇化酶、磷酸甘油酸激酶 1 等 PTC 及未分化甲状腺癌(ATC)是较为熟知的两种甲状腺肿瘤,其中,PTC 发病率高、高分化且预后较好,而 ATC 发病率较低、具有低分化及高侵袭性。Musso 等^[11]利用 2DE 及质谱法对 PTC(BCPAP)及 ATC(8505C)2 种细胞系进行分析,共鉴定出 223 种蛋白,其中 63 种均不同程度表达于 BCPAP 和 8505C 细胞系中,根据现存的数据库及蛋白功能,将这 63 种蛋白分为 9 类,其中 α -烯醇化酶、磷酸甘油酸激酶 1、3-磷酸甘油醛、丙酮酸激酶同工酶 M、乳酸脱氢酶-A、三磷酸异构酶等代谢相关蛋白更高表达于 8505C 细胞系中。线粒体辅酶 A 水化酶却较高表达于 BCPAP 细胞系中。此外,肌动蛋白 1、前纤维蛋白 1、黏着斑蛋白、微管蛋白 $\beta 5$ 链及波形蛋白等与细胞骨架相关蛋白高表达于 8505C 细胞系中。研究还发现钙结合蛋白、跨膜相关蛋白、分子伴侣蛋白、载体蛋白等均不同程度表达于两种肿瘤的细胞系中,对肿瘤的鉴别有一定的意义。

2.1.3 热休克蛋白(HSP)60、超氧化物歧化酶 2 等 对于含有 BRAF 基因突变的 PTC,可伴有淋巴结转移^[12-13]。Park 等^[14]利用 2DE 及 MALDI-TOF-MS 对伴有淋巴结转移及未伴有淋巴结转移 PTC(均伴有 BRAF 突变)进行研究,鉴定出 10 种蛋白在未伴有淋巴结转移的 PTC 中表达上调,两种在伴有淋巴结

转移的 PTC 中高表达,其中有 4 种蛋白与 Western 印迹分析一致,即波形蛋白高表达于伴有淋巴结转移的 PTC 中,而 HSP60、超氧化物歧化酶 2 和磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 却在未伴有淋巴结转移的 PTC 中表达上调。其中对 HSP60 的研究较多,其可以通过上调细胞凋亡阈值以及抗氧化作用,促进肿瘤细胞的生长,以及通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-x1 与 Bcl-2 表达,减少促凋亡蛋白 Bax 表达,从而抑制细胞凋亡的发生^[15]。研究表明,HSP60 可能抑制了 PTC 的淋巴结转移,特别是伴有 BRAF 突变的 PTC,因此,HSP60 可作为判断 PTC 预后情况的指标^[14]。

2.1.4 核心蛋白聚体(DCN)、转化生长因子(TGF) β 1 等 DCN 是富含亮氨酸的蛋白聚糖家族中的小分子组分,具有调节细胞增殖、分化及抗肿瘤生长等多种生物学活性,其可以通过下调表皮生长因子受体(EGFR)和活化 caspase-3 等促发肿瘤细胞的凋亡,以及通过依赖父系表达基因 3 调控的方式诱导血管内皮细胞自噬,减少肿瘤细胞的转移^[16-17]。Martínez-Aguilar 等^[18]利用蛋白质组学方法,分析出 DCN 低表达于甲状腺滤泡状癌(FTC)及滤泡状腺瘤(FA)中,而在 PTC 中却无明显改变,因此,DCN 在甲状腺滤泡状肿瘤中的表达下调可能利于肿瘤的生长及转移。TGF β 1 属于细胞外基质分子之一,具有调节细胞黏附和迁移的能力。TGF β 1 高表达于 FTC 中,而低表达于 FA 中,因此可作为鉴别 FTC 及 FA 的一项指标。对 PTC 的分子标志物分析发现,超氧化物歧化酶 3 及肠三叶因子等表达上调,而甲状腺过氧化物酶、碘化酪氨酸脱碘酶 1 及钙黏蛋白等表达下调。

2.2 Graves 病及 Graves 眼病

2.2.1 甲状腺组织的标志物 Meng 等^[19]通过分组分析 Graves 病甲状腺功能亢进症患者的术后甲状腺组织,即分为 2DE 和 MALDI-TOF-MS 组及 Western 印迹组,发现了 34 种不同的蛋白,其中与 Graves 病关系密切的是钙网蛋白及 HSPA5 的高表达。钙网蛋白常见于内质网中,是重要的分子伴侣,也是组成主要组织相容性复合物-1 的一部分,因此可影响抗原提呈功能。钙网蛋白也高表达于 Graves 眼病患者,并可刺激促甲状腺激素受体的表达。HSPA5 又称为葡萄糖调节蛋白 78,是 HSP70 家族成员之一,参与分子间的信号转递及抗原提呈等多种生物学功能,其表达增加在 Graves 病的自身免疫反应中起重要作用。

2.2.2 泪液或眶周组织的标志物 Graves 眼病是

Graves 病最重要且最常见的甲状腺外表现^[20]。2016 年欧洲甲状腺协会(ETA)联合欧洲 Graves 眼病专家组(EUGOGO)共同发布了 Graves 眼病的管理指南,指南中将其分为活动性、非活动性、轻度、中重度及有视力威胁的等几个等级^[21]。然而,该分类标准对判断 Graves 眼病严重程度带有一定的主观性。因此,有研究希望蛋白质组学能为 Graves 眼病提供更精确的信息。

(1)溶菌酶 C、分泌性白细胞蛋白酶抑制因子等 Matheis 等^[22]利用 SELDI-TOF-MS 技术对甲状腺功能亢进症性眼病患者及正常人的泪液进行分析,最终发现富含脯氨酸蛋白 4、鼻咽癌相关的富含脯氨酸蛋白及 β 2 微球蛋白在活动性甲状腺功能亢进症眼病患者中表达下调,而溶菌酶 C 及胱抑素 S 等表达上调,其中溶菌酶 C 是一种蛋白水解酶,占泪液蛋白的 85%,可以与单核细胞及巨噬细胞系统协调作用,在免疫反应中占重要作用,其表达水平升高可能表明了泪腺或眼眶的炎性反应进程。Aass 等^[23]利用二甲基标记联合 2D 及 LC-MS/MS 等方法对 Graves 眼病及单纯 Graves 病患者的泪液进行分析鉴定,共发现 1 212 种蛋白,其中有 16 种蛋白表达不同,12 种蛋白高表达于 Graves 眼病中,包括溶菌酶 C、caspase-14、分泌性白细胞蛋白酶抑制因子、催泪蛋白、锌- α -2-糖蛋白 1 等,并通过 ELLISA 验证了溶菌酶 C、催泪蛋白、锌- α -2-糖蛋白 1 可以高表达于中重度 Graves 眼病中,尤其是溶菌酶 C 也可表达于轻度 Graves 眼病中^[24]。这些蛋白的发现有利于判断 Graves 眼病的活动度及严重程度。

(2)GTP 结合蛋白(GTPB)2、胺氧化酶 3 等 Matheis 等^[25]对甲状腺功能亢进症性眼病患者及正常人的眼眶脂肪组织及眶周脂肪组织均利用 MALDI-TOF-MS 技术分析,最终共发现 31 种蛋白,其中有 16 种在两组表达中有明显差异,与正常人相比,未治疗的甲状腺功能亢进症性眼病患者的眼眶组织有 10 种蛋白表达明显上调,其中包括 GTPB2、胺氧化酶 3、 β -IV-血影蛋白(SPTN4)等。GTPB2 参与葡萄糖醛酸-木酮糖代谢途径,并促使脂肪细胞生成的关键调节剂木酮糖-5-磷酸的表达增加;胺氧化酶 3 除参与炎性反应外,也可以在脂肪细胞中通过胰岛素模拟效应促进葡萄糖的摄取及脂肪细胞分化;SPTN4 是一种将质膜与肌动蛋白细胞骨架连接的分子支架蛋白,主要参与跨膜蛋白的排列及组织细胞塑型等重要生物学活动。总之,这些蛋白协同

参与组织炎症反应、脂肪组织分化、脂代谢和组织重塑,从而导致甲状腺功能亢进症性眼病的发生及进展,且经过类固醇治疗可降低这些蛋白表达,而吸烟却能明显降低药物的有效性。

2.3 桥本甲状腺炎 已经有研究显示,桥本甲状腺炎与 PTC 的相关性较高^[26-27]。Pagni 等^[28]利用 MALDI-MSI 技术最终所形成的质谱图不仅可以有效地帮助鉴别甲状腺良性与恶性病变,而且也发现桥本甲状腺炎与甲状腺癌的部分质核比(尤其是 m/z 4620)比较接近,此种相关蛋白被称为磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1,是 HnRNP 家族成员之一。这种蛋白表达的相似,说明桥本甲状腺炎及 PTC 可能共享部分相同的分子环境,也表明了桥本甲状腺炎可能是甲状腺癌前的一种状态。因此,对于伴有结节形成的桥本甲状腺炎患者,仍需治疗及长期随访。

3 展望

甲状腺疾病相关的蛋白质组学研究已经得到广泛重视,尤其是寻找鉴别甲状腺癌的相关肿瘤分子标志物,为甲状腺肿瘤带来了新的研究方法。目前蛋白质组学的研究所展示的蛋白质图谱揭示了各种基因所编码的蛋白质的表达水平、蛋白质的修饰以及蛋白质-蛋白质网的相互作用。相信在不断深入研究后,蛋白质组学更能进一步揭示生命活动的规律,从而更加了解疾病的发生和发展,并为疾病的诊断及治疗提供有效手段。

参 考 文 献

- [1] Mosele N, Smith A, Galli M, et al. MALDI-MSI analysis of cytological smears: the study of thyroid cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1618: 37-47. DOI: 10.1007/978-1-4939-7051-3_5.
- [2] Pagni F, Mainini V, Garancini M, et al. Proteomics for the diagnosis of thyroid lesions: preliminary report [J]. *Cytopathology*, 2015, 26(5): 318-324. DOI: 10.1111/cyt.12166.
- [3] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 1898-1907. DOI: 10.1210/je.2016-2785.
- [4] Cafarelli TM, Desbuleux A, Wang Y, et al. Mapping, modeling, and characterization of protein-protein interactions on a proteomic scale [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2017, 44: 201-210. DOI: 10.1016/j.sbi.2017.05.003.
- [5] 郭春燕, 詹克慧. 蛋白质组学技术研究进展及应用 [J]. *云南农业大学学报*, 2010, 25(4): 583-591. DOI: 10.3969/j.issn.1004-390X.2010.04.024.
- [6] 王英超, 党源, 李晓艳, 等. 蛋白质组学及其技术发展 [J]. *生物技术通讯*, 2010, 21(1): 139-144. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2010.01.034.
- [7] Giusti L, Iaconi P, Ciregia F, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: proteomic analysis to identify cancer biomarkers [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(9): 4079-4088. DOI: 10.1021/pr8000404.
- [8] Ciregia F, Giusti L, Molinaro A, et al. Presence in the pre-surgical fine-needle aspiration of potential thyroid biomarkers previously identified in the post-surgical one [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72911. DOI: 10.1371/journal.pone.0072911.
- [9] 张立勇, 赵晓航, 吴旻. 膜联蛋白 I 的结构和功能 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2002, 29(4): 514-517. DOI: 10.3321/j.issn:1000-3282.2002.04.004.
- [10] Petrella A, Festa M, Ercolino SF, et al. Induction of annexin-1 during TRAIL-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(10): 1358-1360. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401645.
- [11] Musso R, Di Cara G, Albanese NN, et al. Differential proteomic and phenotypic behaviour of papillary and anaplastic thyroid cell lines [J]. *J Proteomics*, 2013, 90: 115-125. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.01.023.
- [12] Villar-Taibo R, Peteiro-González D, Cabezas-Agrícola JM, et al. Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3501-3507. DOI: 10.3892/ol.2017.5948.
- [13] Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241. DOI: 10.1186/s12957-016-0979-1.
- [14] Park WS, Chung KW, Young MS, et al. Differential protein expression of lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma harboring the BRAF mutation [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4357-4364.
- [15] Shan YX, Liu TJ, Su HF, et al. Hsp10 and Hsp60 modulate Bcl-2 family and mitochondria apoptosis signaling induced by doxorubicin in cardiac muscle cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(9): 1135-1143.
- [16] Seidler DG, Goldoni S, Agnew C, et al. Decorin protein core inhibits *in vivo* cancer growth and metabolism by hindering epidermal growth factor receptor function and triggering apoptosis via caspase-3 activation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(36): 26408-26418. DOI: 10.1074/jbc.M602853200.
- [17] Buraschi S, Neill T, Goyal A, et al. Decorin causes autophagy in endothelial cells via Peg3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(28): E2582-E2591. DOI: 10.1073/pnas.1305732110.
- [18] Martínez-Aguilar J, Clifton-Bligh R, Molloy MP. Proteomics of thyroid tumours provides new insights into their molecular composition and changes associated with malignancy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23660. DOI: 10.1038/srep23660.
- [19] Meng S, Zhang W, Guan LJ, et al. Proteomic analysis reveals aberrant expression of CALR and HSPA5 in thyroid tissues of Graves' disease [J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(1-2): 40-45. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.08.014.

- [20] Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015; 249125. DOI: 10.1155/2015/249125.
- [21] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1): 9-26. DOI: 10.1159/000443828.
- [22] Matheis N, Okrojek R, Grus FH, et al. Proteomics of tear fluid in thyroid-associated orbitopathy [J]. Thyroid, 2012, 22(10): 1039-1045. DOI: 10.1089/thy.2012.0119.
- [23] Aass C, Norheim I, Eriksen EF, et al. Comparative proteomic analysis of tear fluid in Graves' disease with and without orbitopathy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(5): 805-812. DOI: 10.1111/cen.13122.
- [24] Aass C, Norheim I, Eriksen EF, et al. Establishment of a tear protein biomarker panel differentiating between Graves' disease with or without orbitopathy [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175274. DOI: 10.1371/journal.pone.0175274.
- [25] Matheis N, Lantz M, Grus FH, et al. Proteomics of orbital tissue in thyroid-associated orbitopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): E1523-E1530. DOI: 10.1210/je.2015-2976.
- [26] Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine [J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(4): 429-437. DOI: 10.1530/ERC-11-002.
- [27] Chen YK, Lin CL, Cheng FT, et al. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study [J]. Br J Cancer, 2013, 109(9): 2496-2501. DOI: 10.1038/bjc.2013.597.
- [28] Pagni F, De Sio G, Garancini M, et al. Proteomics in thyroid cytopathology: relevance of MALDI-imaging in distinguishing malignant from benign lesions [J]. Proteomics, 2016, 16(11-12): 1775-1784. DOI: 10.1002/pmic.201500448.

(收稿日期: 2017-09-15)

(上接第 157 页)

- [2] Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from *in vitro*, animal and human studies [J]. Br J Nutr, 2010, 103(11): 1545-1557. DOI: 10.1017/S0007114509993667.
- [3] Ganugula R, Arora M, Jaisamut P, et al. Nano-curcumin safely prevents streptozotocin-induced inflammation and apoptosis in pancreatic beta cells for effective management of type 1 diabetes mellitus [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(13): 2074-2084. DOI: 10.1111/bph.13816.
- [4] Hao F, Kang J, Cao Y, et al. Curcumin attenuates palmitate-induced apoptosis in MIN6 pancreatic β -cells through PI3K/Akt/FoxO1 and mitochondrial survival pathways [J]. Apoptosis, 2015, 20(11): 1420-1432. DOI: 10.1007/s10495-015-1150-0.
- [5] Nautiyal J, Christian M, Parker MG. Distinct functions for RIP140 in development, inflammation, and metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(9): 451-459. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.001.
- [6] Xue JL, He LJ, Shang GL, et al. Distribution and role of receptor interaction protein 140 in pancreatic-cells in rodents, *in vivo* and *in vitro* [J]. Acta Endo (Buc), 2014, 10(1): 41-52. DOI: 10.4183/aeb.2014.41.
- [7] Zhang M, Tang J, Li Y, et al. Curcumin attenuates skeletal muscle mitochondrial impairment in COPD rats: PGC-1 α /SIRT3 pathway involved [J]. Chem Biol Interact, 2017, 277: 168-175. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.09.018.
- [8] 邹润梅, 薛君力, 赵红丽, 等. 姜黄素抑制棕榈酸诱导的巨噬细胞炎症反应的机制研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(1): 44-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.01.011.
- [9] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2003, 52(1): 102-110.
- [10] Maedler K, Størling J, Sturis J, et al. Glucose- and interleukin-1 beta-induced beta-cell apoptosis requires Ca^{2+} influx and extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 activation and is prevented by a sulfonylurea receptor 1/inwardly rectifying K^{+} channel 6.2 (SUR/Kir6.2) selective potassium channel opener in human islets [J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1706-1713.
- [11] Feng X, Yu W, Liang R, et al. Receptor-interacting protein 140 overexpression promotes neuro-2a neuronal differentiation by ERK1/2 signaling [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(1): 119-124. DOI: 10.4103/0366-6999.147850.
- [12] Shao W, Yu Z, Chiang Y, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e28784. DOI: 10.1371/journal.pone.0028784.
- [13] Gutierrez VO, Pinheiro CM, Assis RP, et al. Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes [J]. Br J Nutr, 2012, 108(3): 440-448. DOI: 10.1017/S0007114511005769.
- [14] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2121-2127. DOI: 10.2337/dc12-0116.
- [15] Jaisin Y, Thampithak A, Meesarapee B, et al. Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis [J]. Neurosci Lett, 2011, 489(3): 192-196. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.12.014.

(收稿日期: 2017-10-16)