

## 糖组学研究在肝病中的应用进展

赵云鹏, 高春芳\*

(第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438)

**[摘要]** 基因组学的研究已经趋于完成, 人类进入后基因组学的时代, 为了全面的揭示生命的本质, 糖组学应运而生, 成为当今科学界研究的热点。本文从糖组学研究的对象, 糖链的结构分类及其代谢, 糖组学的生物学意义, 糖组学的研究方法, 糖组学与肝病的关系等方面就目前的研究现状进行综述。

**[关键词]** 糖组学; 糖基化; 肝疾病

**[中图分类号]** R 575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0538-04

### Application of glycomics in liver diseases: recent progress

ZHAO Yun-peng, GAO Chun-fang\* (Department of Laboratory Medicine, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[ABSTRACT]** With the completion of human genome, we are entering the functional genomic age. To further reveal the nature of life, glycomics comes into being and becomes a research focus. This review gives a deep insight on the current research progress of glycomics, including the research target, the structural classification and metabolism of sugar chain, the biological significance, research approaches, and the correlation between glycomics and liver diseases.

**[KEY WORDS]** glycomics; glycosylation; liver diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(5): 538-541]

Crick 于 1958 年提出“DNA→RNA→蛋白质”作为基因信息传递的中心法则, 揭示了基因组学研究作为这一信息流起点的重要篇章, 随后兴起的蛋白组学在此基础上迅猛发展。但事实上, 体内的信息流并不终止于蛋白质。不仅仅是蛋白质可引发一系列的生物效应, 而且作为蛋白质的酶还可以催化合成许多各种类型的具有生物活性的分子, 糖类就是其中最重要的一类。因此可以认为, “蛋白质→糖类”是基因信息传递的延续, 所以我们应该有一个“基因组学、蛋白组学和糖组学”的整体观念<sup>[1]</sup>。糖类作为能量物质早已为人们所熟知, 但作为生物信息分子有待于进一步认识。糖类是基因编码的次级产物, 由于其结构多变、功能多样, 加上方法学的匮乏, 一直是科学界研究热点中的难点。近年在对各种疾病的研究中逐渐发现糖类在疾病特别是肝病发生和发展中的病理意义, 引起了人们的高度关注。本文对糖组学的研究对象、结构分类代谢、生物学意义、研究方法以及糖组学研究在肝病中的应用进行综述。

#### 1 糖组学的研究对象及其结构、分类与代谢

1988 年英国牛津大学 Raymond Dwek 教授首先提出糖生物学(glycobiology)一词后, 关于糖的研究就在世界各地蓬勃兴起, 糖组学主要研究单个个体所包含的所有糖蛋白上聚糖的结构功能和生物学作用。单糖及其衍生物通过糖苷键相互连接成糖链, 再由酶催化与蛋白质或酯类等非糖物质的特定部位共价结合形成糖复合物, 有糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等<sup>[2]</sup>。当前有关糖组学中研究最重要的一类是糖蛋白中的糖链<sup>[3]</sup>。最常见的糖链与肽链的连接方式有两种: N-糖苷键和 O-糖苷键。还有一些少见的 S-糖苷键。糖类极高的复

杂性归因于“连接方式异构体”和“分枝形成”, 所以糖结构的复杂性远远高于蛋白质和核酸。蛋白聚糖是由核心蛋白与糖胺聚糖共价结合形成<sup>[4]</sup>。糖脂是糖类与酯类化合物的共价结合物, 糖类通过其还原末端以糖苷键与酯类连接<sup>[5]</sup>。糖链的合成与核酸、蛋白质的合成有本质的不同, 后两者的合成过程必须依赖模板, 而糖链的合成主要取决于糖基的供体、受体和糖基转移酶三者的相互协调, 尤以糖基转移酶的多变最为重要。单糖、寡糖或多糖链可由糖基转移酶催化, 与蛋白质或酯类等非糖物质的特定部位共价结合形成糖复合物, 这一过程称为糖基化作用。糖链在溶酶体中被完全降解, 但是糖链的降解和合成为不可逆过程, 糖苷水解酶承担降解作用。

#### 2 糖链的生物学意义

多细胞生物表面覆盖着众多的糖链, 他们不仅在细胞与细胞之间, 细胞与基质之间的识别黏附和信号转导中扮演了“识别标志”的重要角色, 而且与很多生物现象有密切的关联, 如细胞发育、分化、形态, 肿瘤转移, 微生物和病毒的感染等<sup>[6]</sup>。糖蛋白中的糖链部分影响着蛋白质的折叠, 稳定性及其生物学功能, 其中钙连蛋白(canexin)和钙网蛋白(calreticulin)对蛋白质的正确折叠十分重要, 钙连蛋白具有分子伴侣样的作用, 引导肽链的正确折叠。糖蛋白糖链不仅能影

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30571774)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30571774)。

**[作者简介]** 赵云鹏, 硕士生, E-mail: jane124600@163.com

\* Corresponding author. E-mail: gaocf1115@yahoo.com

响其肽链的正确折叠,还可参与亚基的聚合。在真核生物细胞中N-糖链糖基化是最常见的共价蛋白修饰。发生在内质网和高尔基复合体中。这些聚糖不仅影响蛋白质的正确折叠,而且作为糖蛋白与其配体相互作用识辨的标志<sup>[7]</sup>。很多糖蛋白的糖链被去除或结构改变后可影响到其在细胞内的分拣(sorting)以及向细胞外分泌。糖蛋白分泌出细胞的过程也与其糖链有关,但分泌性糖蛋白的转运对N-糖链的要求并不像膜糖蛋白那样严格必需。

### 3 糖组学研究技术

糖组学研究技术主要有糖蛋白的分离和富集、糖链结构的解析鉴定技术、生物芯片在糖组学中的应用等。

3.1 糖蛋白分离和富集的方法 糖蛋白分离和富集主要有两种方法,一是经典的凝集素亲和色谱“糖捕获”方法。植物凝集素是能与聚糖特异性结合的蛋白质,就像探针一样可以捕获到混合物中的聚糖。使用串联的植物凝集素亲和层析有效地覆盖不同类型的糖肽,再用前沿亲和色谱(frontal affinity chromatography)获得生物亲和常数  $K_a$  值,为聚糖结构分析提供一手信息<sup>[8]</sup>。二是二维电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2DE)结合特殊染色的分离方法。用高碘酸将糖蛋白的聚糖氧化成醛,然后用荧光染料标记,产生高荧光共扼化合物,通过二维电泳分离蛋白,糖蛋白在一定波长下显示不同于非糖蛋白的颜色,从而将糖蛋白与非糖蛋白分离<sup>[9]</sup>。近年发展了自动化的多维液相色谱法(multidimensional liquid chromatography)分离多糖的技术,是一种建立在三维糖谱图基础上的分离技术,借助连续的外切糖苷酶消化目标聚糖点获得结构信息<sup>[10]</sup>。

3.2 糖链结构的解析鉴定技术 一是基于DNA测序仪的荧光毛细管电泳技术,用于测定N-糖链的结构。先用酶切割糖链,然后用荧光物标记糖链,再用高分辨率DNA测序仪进行毛细管电泳,最后用Genescan软件对其结果进行分析<sup>[11]</sup>。二是质谱分析法,快原子轰击质谱(FAB-MS)、电喷雾质谱(ES-MS)、基质辅助激光解吸离子化飞行质谱(MALDI-TOF),是目前用于糖链结构测定方面最广泛的三种质谱<sup>[12]</sup>。MALDI-TOF具有从非衍生分子中获得离子的能力,可以正确反映糖蛋白结构,同时方便与其他技术相结合,如高效液相色谱(high performance liquid chromatography)、气相色谱(gas chromatography)或外切糖苷酶,可以提供更多的结构信息。但因为MALDI-TOF的分辨率和精确度较低,对糖链的定位信息和结构信息会有部分或全部的丢失,所以MALDI-TOF在糖组学的研究中还存在遗憾<sup>[13]</sup>。

3.3 糖芯片的应用 凝集素-糖相互作用的芯片,将寡糖固定于芯片中,用荧光素标记的凝集素进行杂交,检测阳性信号,分析与已知凝集素相互作用的寡糖结构<sup>[14]</sup>。

### 4 糖组学的研究与肝病

乙肝是世界上三大顽症之一。全世界乙肝携带者约3.5亿人,据流行病学调查资料显示,在我国HBsAg阳性者约占9.75%,约1.2亿人,慢性乙肝患者约2000万~3000万人,部分患者正在走向肝纤维化和肝硬化,甚至肝癌。每年

肝病死亡人数约30万人,其中50%为原发性肝癌。在肝病的炎症、纤维化、癌变的过程中均有糖类物质结构和功能的改变,糖类因其结构复杂、功能多样包含了巨大的信息量,一旦在翻译后的修饰过程中发生糖链修饰紊乱,就会产生相当严重的后果。在病理状态下,由于聚糖代谢酶类活力的改变或缺陷,可使糖复合物中的糖链数量和结构产生异常,最终导致细胞功能失常,甚至出现恶性表现,糖链结构异常还可能被机体免疫系统识别,引起细胞免疫和体液免疫应答,并激发自身免疫反应及免疫调节功能紊乱,介导细胞毒性反应,引起肝细胞的损伤。所以糖复合物中糖链数量和结构变化与肝病关系密切,成为当今糖生物学与肝病研究的结合点,受到高度关注。所以当前在我国开展糖类与肝病的相关性研究具有重大的意义。

#### 4.1 糖组学研究在肝癌的发生发展及诊断治疗中的应用

在许多恶性肿瘤组织中都发现有糖蛋白糖基化的异常,采用蛋白组学的分析方法结合先进的糖蛋白荧光染色技术对正常人的肝细胞系与人肝癌细胞系进行对比发现,两种细胞系的糖基化程度存在明显的差异,有的糖基化水平下调,有的糖基化水平上调,表明糖蛋白的糖基化改变可能在肝癌的发生和发展中起到一定的作用<sup>[15]</sup>。HAb18G/CD147是由我国第四军医大学陈志南教授发现的一种肝癌功能型新基因,该基因表达一种高度糖基化的跨膜蛋白,有调控肝癌扩散和转移的功能,促进肝癌的发展、侵袭和转移。其过度表达增强人类肝癌细胞的转移潜能。HAb18G/CD147有两种不同的类型,它们的糖基化程度和类型是不同的<sup>[16]</sup>。作为异质N-糖基化的结果,其存在高度糖基化的形式。通过链病毒菌素(一种N-糖基化抑制剂)实验说明:HAb18G/CD147的表达与肝癌的侵袭和转移相关,当其表达量下降时,与上皮细胞的黏附能力也下降,说明CD147的糖基化起到关键作用。hepaCAM是包括416个氨基酸片段的基因产物,具有免疫球蛋白样细胞黏附分子的典型结构。在原发性肝癌患者标本中hepaCAM表达下降,这种糖基化的蛋白质大部分聚集于细胞膜上,当在HepG2重新表达的时候,hepaCAM加速细胞的伸展和移动,减少菌落的形成,抑制细胞的生长,表明hepaCAM影响细胞的黏附和控制细胞的生长<sup>[17]</sup>。酯类在肝内的聚集也是原发性肝癌的发病原因之一,其机制与乙肝病毒的X蛋白有关,X蛋白通过加强N-乙酰葡萄糖胺基转移酶III的表达来抑制载脂蛋白B(ApoB)的分泌,导致异常糖基化的ApoB在肝细胞内聚集<sup>[18]</sup>。肿瘤的转移严重影响着肝癌患者的预后和存活,研究发现在原发性肝癌患者血液中转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )的浓度升高,与 $\alpha_3$ -整合素的表达成正相关,TGF- $\beta$ 通过刺激 $\alpha_3$ -整合素的表达而促进肿瘤的转移,所以在原发性肝癌转移过程中TGF- $\beta$ 起至关重要的作用,是肝癌治疗中一个潜在的新的靶目标<sup>[19]</sup>。关于糖基化异常改变的研究正在不断的深入,用来更深层次的揭示疾病的发生发展机制。

基于糖组学在肝癌发生发展中的研究发现,糖组学在肝癌诊断中的应用也引起高度重视。HBV与原发性肝癌的关系最为密切,但是原发性肝癌的确诊通常是在晚期,而错过了最佳的治疗时期。而且病理组织学检查仍是目前诊断的

金标准,但鉴于组织学检查固有的缺陷如损伤性检查、不能动态检测重复进行、存在取材差异等,寻求非损伤性检查作为肝癌早期诊断的指标成为这一领域科学家研究的目标,即在原发性肝癌早期就能检测到血清标志物。当前有一种比较分析血清糖蛋白释放低聚糖的方法,与二维凝胶电泳相结合可用于原发性肝癌的诊断,例如在原发性肝癌中血清核心 $\alpha$ -1,6-岩藻糖(serum-associated core  $\alpha$ -1,6-linked fucose)和高尔基蛋白73(GP73)显著升高,为原发性肝癌的早期诊断提供了一种方法<sup>[20]</sup>。甲胎蛋白作为肝癌的肿瘤标志物,一直受到临床的高度重视。肝癌时不仅出现甲胎蛋白,而且在对其糖型的分析中发现有异质体的存在,其糖链不同于胎儿中的甲胎蛋白,糖链结构存在不同程度的变异,主要是唾液酸含量的不同和含有L-岩藻糖<sup>[21]</sup>,通过检测甲胎蛋白异质体,可以鉴别诊断由肝癌还是肝细胞再生导致的AFP升高。 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)是一种溶酶体酸性水解酶,1980年法国学者Deugnier等研究发现,AFU在诊断肝细胞癌中敏感性好,阳性率高,是AFP阳性率的3倍以上。对AFP阴性病例及小细胞肝癌的诊断价值极大,是早期原发性肝癌诊断的有用指标。因与AFP无明显相关可互助诊断,联合检测可提高肝癌的检出率<sup>[22]</sup>。磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)是一类结合在细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖。研究表明较正常组织和癌旁组织,GPC3在肝细胞癌中表达显著增高,所以GPC3可能在原发性肝癌中起到重要的作用,同时可以作为一种肝细胞癌的标记分子,用来辅助鉴别肝细胞肿瘤,如肝细胞癌和其他肝脏转移肿瘤<sup>[23]</sup>。此外,目前临床上应用的各种肿瘤标志物大部分都是糖蛋白,糖基化改变在其中起重要作用。肝癌时这些指标有些是高甘露糖(Man)型出现或增多,有些是结构天线数增多,如: $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GT)、甲胎蛋白(AFP)等。还有一些是核心岩藻糖(Fuc)增加,如人绒毛膜促性腺激素(HCG)。

除上述糖组学在肝癌的基础研究与诊断中应用外,糖组学在肝癌治疗中的研究刚刚起步,仅停留在实验阶段。前面已经提到HAb18G/CD147的作用,研究者利用HAb18G/CD147拮抗肽对肝癌细胞表面HAb18G/CD147具有较高的亲和性,筛选有效的HAb18G/CD147拮抗肽,从上游阻断效应细胞分泌基质金属蛋白酶(MMP),是防治肿瘤转移的一条新途径<sup>[16]</sup>。原发性肝癌患者的髓样树突状细胞产生异质的IL-12(一种糖基化的细胞分化抗原),导致T细胞的激活能力下降,从而机体的免疫功能降低。所以直接用IL-12治疗,可以加强原发性肝癌患者的特异性免疫功能<sup>[24]</sup>。GLygen公司研究的一种DNA结合的糖结合物——GLygen复合物,能够与细胞特异的受体结合用于定向释放,这种复合物能够释放的DNA的数量是没有限制的,而因为糖结合物在人体内天然就存在,所以其毒性低,这样糖类就可用于疾病的定向治疗。

4.2 糖组学研究在肝纤维化早期诊断中的应用 肝病的发生发展是由炎症到纤维化再到实质细胞的病变,是一个渐进的过程。早期肝纤维化具有可逆性,因此在这一阶段的诊断对整个疾病的进程和疗效至关重要。但目前肝纤维化早期诊断仍是临床一大难题<sup>[25]</sup>。许多急性期蛋白在炎症损伤

时,会有不同程度的血清浓度的改变,同时其糖基化的程度和位点也发生改变,可以用来判断肝病的发展程度,作为非创伤性诊断和判断预后的指标。例如: $\alpha$ -1-acid糖蛋白(AGP)也被称为 $\alpha$ -酸性黏蛋白,是一种急性反应蛋白,当炎症或组织损伤的时候在肝脏合成。健康人的正常范围是500~1200 mg/L。但在一些生理或病理的情况下AGP的糖基化发生改变。在研究中发现不同程度的肝纤维化,糖基化的程度和位点都有不同程度的变化<sup>[26]</sup>。肝细胞表面的去唾液酸化糖蛋白受体及其甘露糖N-乙酰葡萄糖受体可以清除体内异常的糖基化蛋白。因此血清中N-糖基化蛋白谱可以反映肝细胞功能的变化<sup>[27]</sup>。CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化模型研究进一步提示,在毛细管电泳基础上结合荧光标记技术,用DNA测序仪对实验组与对照组的血清N-糖链结构进行分析,发现有3个峰值发生明显的改变,并且这种改变发生在肝纤维化的早期,相对于血清学的生化指标能更早地反映纤维化的发生<sup>[28]</sup>。已有利用基于DNA测序仪的毛细管电泳技术进行血清糖组N-糖链检测,并用于肝纤维化非创伤性诊断的成功先例,其在纤维化/硬化中的诊断价值已经逐渐引起人们的重视,但其相关基础研究及在临床的广泛应用尚需要大规模的临床验证,并在方法学上进一步简化及标化以适合普通实验室应用。目前的一些糖组学研究仅限于糖蛋白的糖链,尤其是N-糖链,并具有相对成熟的方法,相信随着基础研究及技术手段的进步,糖组特别是N-糖组相关指标作为纤维化非损伤性诊断指标在不远的将来会取得实质性进展并最终为临床所用<sup>[29]</sup>。

与基因组学和蛋白质组学的研究相比,糖组学的研究还只是在刚刚起步阶段,糖链结构的复杂性和研究技术的缺乏一直是糖生物学研究的障碍。新技术方法的建立是突破糖组学研究技术瓶颈的关键,必将为研究相关疾病的发病机制和诊断治疗提供新的有效手段。

[参考文献]

- [1] Raman R, Venkataraman M, Ramakrishnan S, et al. Advancing glycomics: implementation strategies at the consortium for functional glycomics[J]. *Glycobiology*, 2006, 16: 82R-90R.
- [2] von der Lieth C W, Bohne-Lang A, Lohmann K K, et al. Bioinformatics for glycomics: status, methods, requirements and perspectives[J]. *Brief Bioinform*, 2004, 5: 164-178.
- [3] Hirabayashi J. Lectin-based structural glycomics: glycoproteomics and glycan profiling[J]. *Glycoconj*, 2004, 21(1-2): 35-40.
- [4] Bayliss M T. Proteoglycan structure and metabolism during maturation and ageing of human articular cartilage[J]. *Biochem Soc Trans*, 1990, 18: 799-802.
- [5] Yu R K, Koerner T A, Scarsdale J N, et al. Elucidation of glycolipid structure by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Chem Phys Lipids*, 1986, 42(1-3): 27-48.
- [6] Ratner D M, Adams E W, Disney M D, et al. Tools for glycomics: mapping interactions of carbohydrates in biological systems[J]. *Chembiochem*, 2004, 5: 1375-1383.
- [7] Helenius A, Aebi M. Roles of N-linked glycans in the endo-

- plasmic reticulum[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73:1019-1049.
- [8] Nakamura T S, Kominami J, Kamei M, et al. Comparative analysis by frontal affinity chromatography of oligosaccharide specificity of GlcNAc-binding lectins, griffonia simplicifolia lectin-II (GSL-II) and boletopsis leucomelas lectin (BLL)[J]. *J Biochem (Tokyo)*, 2006, 140:285-291.
- [9] Okanda F M, El Rassi Z. Affinity monolithic capillary columns for glycomics/proteomics: polymethacrylate monoliths with immobilized lectins for glycoprotein separation by affinity capillary electrochromatography and affinity nano-liquid chromatography in either a single column or columns coupled in series [J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(5-6):1020-1030.
- [10] Takahashi N. Three-dimensional mapping of N-linked oligosaccharides using anion-exchange, hydrophobic and hydrophilic interaction modes of high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1996, 720(1-2):217-255.
- [11] Laroy W, Contreras R, Callewaert N. Glycome mapping on DNA sequencing equipment[J]. *Nat Protoc*, 2006, 1:397-405.
- [12] Dell A, Morris H R. Glycoprotein structure determination by mass spectrometry[J]. *Science*, 2001, 291:2351-2356.
- [13] Hato M, Nakagawa H, Kurogochi M, et al. Unusual N-glycan structures in alpha-mannosidase II/II x double null embryos, identified by a systematic glycomic approach based on 2D-LC mapping and MDSF method in MALDI-TOF/TOF mass spectrometry[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5:2146-2157.
- [14] Houseman B T, Mrksich M. Carbohydrate arrays for the evaluation of protein binding and enzymatic modification[J]. *Chem Biol*, 2002, 9:443-454.
- [15] Zhou H J, Liu Y K, Cui J F, et al. Glycoproteomics investigation of human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2006, 33:59-64.
- [16] Yu X L, Jiang J L, Li L, et al. The glycosylation characteristic of hepatoma-associated antigen HAb18G/CD147 in human hepatoma cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38:1939-1945.
- [17] Chung M M, Hoon L L, Shen S. Cloning and characterization of hepaCAM, a novel Ig-like cell adhesion molecule suppressed in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2005, 42:833-841.
- [18] Kang S K, Chung T W, Lee J Y, et al. The hepatitis B virus X protein inhibits secretion of apolipoprotein B by enhancing the expression of N-acetylglucosaminyltransferase III [J]. *Biol Chem*, 2004, 279:28106-28112.
- [19] Mooney P, Hayes P, Smith K. The putative use of alpha-1-acid glycoprotein as a non-invasive marker of fibrosis[J]. *Biomed Chromatogr*, 2006, 20:1351-1358.
- [20] 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, 43:1007-1012.
- [21] Spangenberg H C, Thimme R, Blum H E. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26:385-390.
- [22] 马艳萍, 张波, 祝臣栋, 等.  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白及其异质体在原发性肝癌诊断中的意义[J]. *中国综合临床*, 2003, 19:83-84.
- [23] Man X B, Tang L, Zhang B H, et al. Upregulation of Glypican-3 expression in hepatocellular carcinoma but downregulation in cholangiocarcinoma indicates its differential diagnosis value in primary liver cancers[J]. *Liver Int*, 2005, 25:962-966.
- [24] Ormandy L A, Farber A, Cantz T, et al. Direct *ex vivo* analysis of dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12:3275-3282.
- [25] Giannelli G, Fransvea E, Marinosci F, et al. Transforming growth factor-beta1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness *via* alpha3beta1 integrin[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161:183-193.
- [26] 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004:40-53.
- [27] Lee S L, Evers S, Roeder D, et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis[J]. *Science*, 2002, 295:1898.
- [28] Desmyter L, Fan Y D, Praet M, et al. Rating of CCl<sub>4</sub>-induced rat liver fibrosis by blood serum glycomics[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 10:1440-1746.
- [29] Callewaert N, Geysens S, Molemans F, et al. Ultrasensitive profiling and sequencing of N-linked oligosaccharides using standard DNA-sequencing equipment[J]. *Glycobiology*, 2001, 11:275-281.

[收稿日期] 2007-01-30

[修回日期] 2007-04-26

[本文编辑] 曹静

## 欢迎订阅

《第二军医大学学报》

ISSN 0258-879X  
CN31-1001/RJOURNAL OF MEDICAL COLLEGES OF PLA ISSN 1000-1948  
CN31-1002/R

上海市翔殷路800号(邮编:200433) 邮发代号:4-373

上海市翔殷路800号(邮编:200433) 邮发代号:4-725