

Ezrin 蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的相关性研究

方 军(四川省成都市妇女儿童中心医院检验科 610051)

【摘要】 目的 研究 Ezrin 蛋白与乳腺癌临床病理特征的相关性及其对乳腺癌远处转移的影响。**方法** 采用免疫组化染色法,检测 86 例乳腺癌患者及 90 例正常乳腺组织中 Ezrin 蛋白的表达。**结果** 乳腺癌患者 Ezrin 蛋白阳性表达率为 62.8%,明显高于良性病变患者的乳腺组织(14.4%),差异有统计学意义($P < 0.01$);86 例乳腺癌患者的 Ezrin 表达强度与患者年龄、病理类型和肿瘤直径无明显相关($P > 0.05$),与伴有淋巴结转移及临床分期显著相关($P < 0.05$);乳腺癌远处转移的危险因素是临床分期和 Ezrin 蛋白阳性表达($P < 0.05$)。**结论** Ezrin 与乳腺癌的增殖、侵袭和转移明显相关,可以作为乳腺癌远处转移的预测指标。

【关键词】 乳腺癌; Ezrin 蛋白; 远处转移; 临床分期; logistic 回归分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1048-02

Relationship between expression level of Ezrin protein and clinicopathological features of breast carcinoma FANG Jun (Medical Laboratory, Women and Children's Central Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan 610051, China)

【Abstract】 Objective To assess the relationship between expression level of Ezrin protein and clinicopathological features of breast carcinoma, and its effects on distant metastasis of breast carcinoma. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression levels of Ezrin protein in 86 cases with breast cancer and 90 cases with normal breast tissues. **Results** In patients with breast carcinoma, the positive expression rate of Ezrin protein was 62.8%, which was significantly higher than the 14.4% in cases with normal breast tissues ($P < 0.01$). Expression level of Ezrin was no significant correlated with age, pathological type and tumor diameter in patients with breast carcinoma ($P > 0.05$), but was significantly correlated with lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$). Clinical stage and positive expression of Ezrin protein were risk factors of distant metastasis of breast cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Ezrin protein might be correlated with the proliferation, invasion and distant metastasis of breast carcinoma, which could be used as predictor of distant metastasis of breast carcinoma.

【Key words】 breast carcinoma; Ezrin protein; distant metastasis; clinical stages; Logistic regression analysis

近年来我国乳腺癌的发病率呈上升和低龄化趋势,已占妇女恶性肿瘤死因的首位^[1]。因此研究肿瘤转移相关基因的表达,对整个转移过程的调控具有十分重要的意义。Ezrin 蛋白是一种将细胞骨架与细胞膜连接起来的特定蛋白,具有维持细胞运动,调节黏附分子及信号转导的功能,与鼻咽癌、宫颈癌、胰腺癌等多种肿瘤的转移密切相关^[2-3]。国内关于 Ezrin 蛋白与乳腺癌临床相关因素间的关系报道较少。因此,本文通过免疫组化法检测 86 例乳腺癌患者乳腺组织中 Ezrin 蛋白的表达,研究它与一般临床资料的相关性,分析乳腺癌远处转移的危险因素,以期从分子水平寻找预测乳腺癌远处转移的风险指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 1 月至 2011 年 12 月本院肿瘤科收集的部分乳腺癌手术标本 86 例,并选取本院同期 90 例良性病变乳腺组织标本为对照,所有患者术前均未接受放化疗。年龄 35~79 岁,平均(51.3±9.8)岁;肿瘤直径小于 2 cm 的 12 例,2~5 cm 的 36 例,>5 cm 的 38 例;按 2003 年世界卫生组织乳腺肿瘤组织学分类为非浸润性癌 57 例和浸润性癌 29 例^[4];TNM 临床分期为 I 期 17 例,II 期 29 例,III 期 28 例,IV 期 12 例;无淋巴转移(N0)患者 54 例,伴有淋巴转移(N1~3)患者 32 例。患者术后根据临床分期给予相应放化疗及内分泌治疗,以出现复发或转移作为病例随访观察终点,随访 7~62 个月,收集以上患者的临床资料,及乳腺癌体活检组织的病理

检查。

1.2 试剂与方法 Ezrin 浓缩型抗体购于武汉博士德生物工程有限公司,抗 Ezrin 蛋白单克隆抗体和免疫组织化学超敏 Ultrasensitive™ SP 试剂盒购于福州迈新生物技术有限公司。组织学诊断及免疫组化评定由事先对病例相关临床情况不知晓的病理医生执行。

1.3 判断标准^[5] 染色后 Ezrin 在乳腺癌细胞膜和胞浆内呈棕色颗粒和弥漫性分布。先在低倍镜下(×100)观察全片情况,再于高倍镜下(×400)随机选择 5 个视野,对每个视野中各指标的阳性细胞进行计数,统计百分比,按阳性表达细胞数和染色强度分级:无表达,定为阴性(-);<50%的细胞阳性表达、染色较浅,定为弱阳性(+);≥50%的细胞阳性表达、染色较深,定为中等阳性(++);≥75%的细胞阳性表达、染色深,为异常表达,定为强阳性(+++)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行统计分析, Ezrin 蛋白与患者临床病理指标的关系使用 χ^2 检验,Logistic 回归分析判别乳腺癌远处转移的危险因素。若 $OR > 1$,此因素被认为是发病的危险因素;若 $OR < 1$,此因素为保护因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Ezrin 蛋白在 NPC 患者中的表达情况 86 例乳腺癌患者中,Ezrin 阳性表达率为 62.8%,良性乳腺组织组的阳性表达率为 14.4%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见

表 1。

表 1 Ezrin 蛋白在乳腺癌和良性乳腺组织的表达

组别	n	Ezrin(n)				阳性表达率(%)
		—	+	++	+++	
乳腺癌组织	86	32	22	23	9	62.8 ^a
良性乳腺组织	90	77	8	5	0	14.4

注：与良性乳腺组织相比，^a*P*＜0.01。

2.2 Ezrin 蛋白表达与 NPC 患者临床病理特点的关系
Ezrin 在乳腺癌组织中的表达与患者年龄、肿瘤大小和病理类型无关(*P*＞0.05)；临床分期Ⅰ～Ⅱ期患者的 Ezrin 蛋白阳性表达率为 39.1%，Ⅲ～Ⅳ期患者的 Ezrin 蛋白阳性表达率为 77.5%，两组比较差异有统计学意义(*P*＜0.05)；有淋巴结转移的患者 Ezrin 蛋白阳性表达率为 81.2%，未发现淋巴结转移的患者 Ezrin 蛋白阳性表达率为 38.9%，两组比较差异有统计学意义(*P*＜0.05)。见表 2。

表 2 Ezrin 表达与患者临床病理的参数变化

临床病理参数	n	Ezrin 阳性		阳性率 (%)	P
		(n)	(n)		
年龄(岁)	≤50	37	27	11	73.0
	>50	49	35	14	71.4
临床分期	Ⅰ～Ⅱ期	46	18	28	39.1
	Ⅲ～Ⅳ期	40	31	9	77.5
病理类型	非浸润性癌	57	36	21	63.2
	浸润性癌	29	25	4	86.2
淋巴结转移	有转移	32	26	6	81.2
	无转移	54	21	33	38.9
肿瘤大小	≤5 cm	48	27	21	56.3
	>5 cm	38	20	18	52.6

2.3 乳腺癌远处转移的危险因素 Logistic 回归分析 以发生乳腺癌远处转移为因变量，以患者年龄、肿瘤大小、临床分期(Ⅰ～Ⅳ期)、病理类型、有无淋巴结转移和 Ezrin 蛋白阳性表达为自变量进行 Logistic 回归分析。最后进入回归方程的为临床分期和 Ezrin 表达阳性。乳腺癌远处转移的危险因素为淋巴结转移和 Ezrin 蛋白阳性表达(*P*＜0.05)。见表 3。

表 3 乳腺癌患者远处转移危险因素的 Logistic 分析

自变量	β	Wald	OR	95% CI	P
临床分期	1.808	1.198	4.586	1.651~14.603	0.023
Ezrin 表达阳性	1.275	1.390	2.888	1.352~9.465	0.010

3 讨 论

Ezrin 可通过调节黏附分子和信号转导途径，具体表现为 Ezrin 蛋白的 C 末端与细胞骨架上的肌动蛋白相连，N 末端可与 CD44 等表面黏附分子进行连接，调节细胞与细胞外基质间及细胞间的黏附，从而在肿瘤发生、浸润和转移的过程中扮演重要角色^[6-7]。有文献表明，过表达的 Ezrin 可阻止 E-cadherin 的转运，从而减少依赖于 E-cadherin 的细胞形成，造成了细胞间隙增大，加速了肿瘤细胞的转移^[8]；Ezrin 在宫颈癌、胰腺癌等很多肿瘤组织中的表达水平都明显高于正常组织^[9-10]。

本研究对乳腺癌患者和良性病变患者的研究结果发现，54 例乳腺癌患者显示 Ezrin 阳性表达，其阳性表达率为 62.8%，而良性病变乳腺组织中 Ezrin 的阳性表达率仅为 14.4%，说明多数乳腺癌患者伴有 Ezrin 蛋白的高表达。单因素分析结果显示，86 例患者的 Ezrin 表达强度与淋巴结转移及临床分期显

著相关(*P*＜0.05)。淋巴结转移临床分期Ⅲ～Ⅳ期和伴有淋巴结转移的乳腺癌患者肿瘤组织中 Ezrin 阳性表达率分别为 77.5%和 81.2%，明显高于临床分期较轻和无淋巴结转移的患者。

肿瘤转移是一个复杂的生理病理过程，其中抑癌基因的活化对其有重要影响^[11]。已有研究表明，在妇科肿瘤和黑色素瘤中，Ezrin 表达的增高可促进肿瘤发生转移，与肿瘤患者的预后复发有密切关系^[12]。Logistic 回归分析结果显示，以是否发生远处转移作为因变量，临床分期和 Ezrin 蛋白阳性表达是乳腺癌患者远处转移的危险因素(*P*＜0.05)；而年龄、肿瘤大小和病理类型这些因素与乳腺癌远处转移无明显相关(*P*＞0.05)。说明临床分期较晚和 Ezrin 阳性表达过高可促进乳腺癌患者的远处转移。

综上所述，Ezrin 蛋白不仅参与了乳腺癌的发生发展，且与淋巴结转移及临床分期密切相关，高表达的 Ezrin 蛋白是乳腺癌发生远处转移的独立因素，对乳腺癌的预后具有一定的指导价值。

参考文献

[1] Hay RT. SUMO-specific proteases;a twist in the tail[J]. Trends Cell Biol,2007,17(8):370-376.

[2] 李海,张小川,徐松. 大肠腺癌组织中 Ezrin 蛋白的表达及意义[J]. 西南军医,2011,13(4):660-661.

[3] 屈洪波,李汉贤. Ezrin 蛋白与肿瘤侵袭转移的研究进展[J]. 实用癌症杂志,2009,24(1):93-94.

[4] Yu Y,Khan J,Khanna C,et al. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six-1 as key metastatic regulators[J]. Nat Med,2004,10(2):175-181.

[5] Ezrin HR. A history of modification[J]. Mol of Cell, 2005,18(1):1-12.

[6] 谢宇,金霞,吴胜其,等. Ezrin,CD44 在膀胱移行细胞癌的表达与意义[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(7):1373-1375.

[7] Khanna C,Wan X,Bose S,et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis[J]. Nat Med,2004,10(2):182-186.

[8] 刘晔,杨静,李辉,等. Ezrin 和 CD44v6 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2009,25(2):143-146.

[9] Mukhopadhyay D,Dasso M. Modification in reverse; the EZRIN proteases[J]. Trends Biochem Sci,2007,32(6):286-295.

[10] 刘渊,段建敏,李焯,等. Ezrin 蛋白在膀胱癌中的表达及意义[J]. 山东医药,2008,48(22):66-67.

[11] 陶晓峰,王齐敏,金晓明. 肝细胞癌中 Ezrin,Moesin 表达的临床病理学意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2007,23(1):30-32.

[12] Howe K,Williamson J,Boddy N,et al. The ubiquitin-homology gene PIC1; characterization of mouse (Pic1) and human (UBL1) genes and pseudogenes [J]. Genomics, 1998,47(1):92-100.