

# Ezrin、CD44 在胃癌组织中的表达及其相关性

李莹杰<sup>1</sup>,陶晓峰<sup>2</sup>,贺岩<sup>2</sup>,付红<sup>1</sup>

## Expression and Correlation of Ezrin and CD44 in Gastric Carcinoma

LI Ying-jie<sup>1</sup>,TAO Xiao-feng<sup>2</sup>,HE Yan<sup>2</sup>,FU Hong<sup>1</sup>

1. Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Department of Pathology, Harbin Medical University

**Abstract :Objective** To investigate the expression of Ezrin and CD44 and their correlations with clinical-pathological parameters in gastric carcinoma. **Methods** The expression of Ezrin and CD44 in 50 specimens of gastric carcinoma, 25 specimens of gastric epithelial dysplasia and 25 specimens of normal gastric tissues were detected by immunohistochemistry method. **Results** In normal gastric tissues, gastric dysplasia and gastric carcinoma, the percentage of Ezrin positive expression was 28.0%, 36.0% and 86.0%, respectively, the percentage of CD44 expression was 0, 16.0% and 60.0%. The expression of Ezrin and CD44 increased gradually in normal gastric tissues, gastric dysplasia and gastric carcinoma. The difference has a statistical significance ( $P < 0.05$ ). The expression of both Ezrin and CD44 was correlated to clinical stage, metastasis of lymph node, and there were substantial differences ( $P < 0.01$ ), but these were not correlated to carcinoma differentiation ( $P > 0.05$ ). The expression of Ezrin was positively correlated to that of CD44 in gastric carcinoma ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The expression of Ezrin and CD44 was correlated to clinical stage and metastasis of lymph node. Joint examination of these two parameters is useful for forecast metastasis and prognosis of gastric carcinoma.

**Key words:** Gastric carcinoma; Ezrin; CD44; Immunohistochemistry

**摘要:目的** 探讨 Ezrin、CD44 在胃癌组织中的表达情况及其与临床病理参数之间的关系。**方法** 采用免疫组化法检测 50 例胃癌组织、25 例胃粘膜不典型增生和 25 例正常胃粘膜中 Ezrin、CD44 的表达并加以分析。**结果** Ezrin 在正常胃粘膜、不典型增生和胃癌中的阳性表达率分别为 28.0%、36.0% 和 86.0%。CD44 在正常胃粘膜、不典型增生和胃癌中的阳性表达率分别为 0、16.0% 和 60.0%。Ezrin、CD44 在正常胃粘膜、不典型增生和胃癌中的表达率逐渐上升,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。Ezrin、CD44 的表达程度均与胃癌的临床分期、淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ ),与胃癌的分化程度无关 ( $P > 0.05$ )。Ezrin 和 CD44 的表达之间呈正相关 ( $P < 0.01$ )。**结论** Ezrin、CD44 在胃癌中的高表达与胃癌的临床分期和淋巴结转移有关,二者的联合检测可能成为预测胃癌转移及预后的重要指标。

**关键词:** 胃癌; Ezrin; CD44; 免疫组化

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2008)03-0188-03

## 0 引言

肿瘤转移是胃癌患者死亡的主要原因,因此,人们一直致力于寻找对胃癌的侵袭和转移有价值的预测指标。近年来的研究发现,Ezrin(埃兹蛋白)在肿瘤细胞中的异常表达,在恶性肿瘤的浸润和转移机制中发挥重要作用,而且,Ezrin 发挥作用需要与肿瘤转移有关的分子相互作用,参与多个环节。CD44 是一个跨膜糖蛋白,参与了细胞的粘附和迁移,在很多有转移和侵袭的肿瘤中它的表达增加。因此,我

们探讨了胃癌组织中 Ezrin 和 CD44 的表达情况及二者的相关性,以期对胃癌的预后判断和临床治疗提供新依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本来源

本研究病例资料取自哈尔滨医科大学第二临床医学院 2003 年 1 月~2005 年 12 月期间手术的胃癌患者。其中男性 38 例,女性 12 例,年龄 31~76 岁,平均年龄 ( $52.44 \pm 1.40$ ) 岁。50 例病例均为腺癌,按组织学类型和分化程度分为两组:乳头状腺癌和高中分化管状腺癌为分化较好组,21 例;低分化腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌和未分化癌为分化较差组,29 例。按 TNM 分期: I 期 4 例; II 期 11 例; III 期 23 例; IV 期 12 例。有淋巴结转移者(N1) 30 例,

收稿日期:2007-03-19;修回日期:2007-10-19

基金项目:黑龙江省卫生厅基金资助项目(2006-088);黑龙江省哈医大二院青年基金资助项目(2006-08)

作者单位:1. 150086 哈尔滨医科大学附属第二医院病理科;2. 哈尔滨医科大学病理教研室

作者简介:李莹杰(1972-),女,博士,主治医师,主要从事肿瘤病理方面的研究

无淋巴结转移者(N0) 20 例。另取胃镜检出的正常胃粘膜组织 25 例及胃粘膜不典型增生 25 例。

1.2 试剂与方法

浓缩型鼠抗人 Ezrin 单克隆抗体购自 NewoMarkers 公司。即用型 CD44 单克隆抗体购自福州迈新试剂公司。采用免疫组化 SP 法。实验步骤按说明书进行。用已知的阳性片作阳性对照;用 PBS 液代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判断

Ezrin 在胞质内表达,呈棕黄色颗粒。按染色强度和阳性细胞表达数,参考 Mathew 等<sup>[1]</sup>分级标准分为:(-) ,无表达;(+) , < 50 % 细胞阳性表达;(+ +) , 50 % 阳性表达。CD44 以细胞质出现棕色颗粒为阳性细胞,计算每例切片 5 个高倍视野中阳性反应细胞的百分率, < 10 % 为 (-) , 10 % 为 (+)<sup>[2]</sup>。

1.4 统计学方法

Ezrin、CD44 在不同胃组织中表达的差异及与临床病理因素的关系采用  $\chi^2$  检验,Ezrin、CD44 表达的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析法,  $P < 0.05$  及  $P < 0.01$  为差异有统计学意义(应用 SPSS 10.0 统计软件)。

2 结果

2.1 Ezrin、CD44 的表达

Ezrin 在胞质呈棕色颗粒分布,肿瘤组织表达从局部或灶性至弥漫性均有,以弥漫性为主,正常胃粘膜及不典型增生组织阳性表达以弥漫性为主,Ezrin

在 25 例正常胃粘膜、25 例不典型增生和 50 例胃癌组织的表达阳性率分别为 28.0 % (7/25) , 36.0 % (11/25) 和 86.0 % (43/50) ,见表 1。

CD44 在胞质呈棕色颗粒分布,CD44 在 25 例正常胃粘膜、25 例不典型增生和 50 例胃癌组织的表达阳性率分别为 0 (0/25) , 16.0 % (4/25) 和 60.0 % (30/50) ,见表 1。

Ezrin、CD44 的表达在正常胃粘膜和胃癌以及不典型增生和胃癌之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,正常胃粘膜和不典型增生组织之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 。

2.2 Ezrin、CD44 在胃癌中的表达与临床病理因素的关系,见表 2。

Ezrin、CD44 的表达程度均与胃癌的临床分期、淋巴结转移有关 ( $P < 0.01$ ) ,与胃癌的分化程度无关 ( $P > 0.05$ ) 。

2.3 Ezrin、CD44 在胃癌中表达的相关性分析,见表 3。

Spearman 等级相关分析显示 Ezrin、CD44 在胃癌中的表达呈显著正相关 ( $P < 0.01$ ) 。

3 讨论

Ezrin 蛋白是一种将细胞骨架与细胞膜连接起来的特定蛋白,是 ERM 蛋白 (Ezrin, Radixin, Moesin) 家族的一员,也是目前研究最多的一个成员<sup>[3]</sup>。Ezrin 蛋白表达具有相对的组织 and 细胞特异性,常与 Moesin, Radixin 共同表达于细胞膜内面,在维持细胞形态和生存方面起重要作用,还参与多种疾病

表 1 Ezrin、CD44 在不同胃组织中的表达

组别	n	Ezrin				P	CD44			
		-	+	++	阳性率 (%)		-	+	阳性率 (%)	P
正常胃粘膜	25	18	7	0	28.0		25	0	0	
不典型增生	25	14	9	2	36.0		21	4	16.0	
胃癌组织	50	7	25	18	86.0	0.0001	20	30	60.0	0.0001

表 2 Ezrin、CD44 在胃癌中的表达与临床病理因素的关系

因素	n	Ezrin				P	CD44			
		-	+	++	阳性率 (%)		-	+	阳性率 (%)	P
分化程度										
分化较好	21	5	9	7	76.2		10	11	52.4	
分化较差	29	2	16	11	93.1	0.231	10	19	65.5	0.349
TNM 分期										
~	15	6	7	2	60.0		12	3	20.0	
~	35	1	18	16	97.1	0.001	8	27	80.0	0.0001
淋巴结转移										
无	20	7	11	2	65.0		13	7	35.0	
有	30	0	14	16	100	0.0002	7	23	76.7	0.003

表 3 Ezrin、CD44 在胃癌中表达的相关性

例数	Ezrin			
	总计	-	+	++
-	20	7	9	4
CD44 +	30	0	16	14
总计	50	7	25	18

$R = 0.298, P = 0.001$

的发病过程。它和一些肿瘤的发生关系密切,主要通过肿瘤细胞表面黏附分子发生作用来调节肿瘤细胞的特性,影响肿瘤的分化、侵袭性和转移<sup>[4]</sup>。Ezrin 在许多肿瘤组织中都高表达,Akisawa<sup>[5]</sup>等检测了 16 种胰腺癌细胞株,其中的两种 Sc-cp9 和 Sz-yp10 表现出高转移性,都有较高水平的 Ezrin mRNA 和蛋白的表达,而其他亚系只是低水平的表达。李琼等<sup>[6]</sup>对乳腺癌的研究也发现,Ezrin 在乳腺浸润性导管癌中的表达明显高于良性病变,且有淋巴结转移者比无转移者更明显,说明 Ezrin 在乳腺癌中对肿瘤发生淋巴结转移有重要促进作用,可以作为预测乳腺浸润性导管癌淋巴结转移的肿瘤标志物。我们的研究结果表明,Ezrin 在胃癌中的表达显著高于正常和不典型增生的胃粘膜组织,并且其表达率和表达强度与肿瘤的临床分期和淋巴结转移情况密切相关,即随着胃癌恶性程度和临床分期的增高,Ezrin 的表达随之增加,这一结论说明 Ezrin 蛋白参与了胃癌的发生和转移过程。可见,从临床应用角度,通过在不同肿瘤中深入研究 Ezrin 表达水平与患者预后的关系,有可能使 Ezrin 成为多种肿瘤预后或者转移的分子标志物。

CD44 是分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,按分子量大小可分为 80~90 kD、110 kD~160 kD 和 180~215 kD 三类<sup>[7]</sup>。它是一个多功能的细胞表面黏附分子,参与肿瘤细胞的增生、迁移、侵袭,是跨细胞信号转导的重要环节。CD44 与肿瘤转移的相关性,在 1991 年由德国研究人员取得了突破性进展<sup>[8]</sup>。近些年的研究表明,Ezrin 与这些膜受体蛋白分子均具有复杂的相互作用<sup>[9]</sup>。Ezrin 的过表达不仅影响肿瘤转移的某个环节,而且可能参与到肿瘤转移的多个环节,如:从原发灶脱落、侵入周边组织、侵入脉管系统、穿过基底膜、选择性地靶器官增殖形成转移灶等。这说明 Ezrin 有可能作为肿瘤转移各环节、各通路的中心调控因素发挥作用。有研究发现,肝细胞生长因子刺激后 CD44 过表达,

导致 Ezrin 集中<sup>[10]</sup>,Ezrin 改变 CD44 的胞质尾区(cytoplasmic tail)并结合后与细胞骨架蛋白作用,是肿瘤转移的前提条件<sup>[11]</sup>。我们的研究发现,CD44 在胃癌中的阳性表达率显著高于正常胃粘膜和不典型增生组织,且其阳性表达与肿瘤的临床分期、淋巴结转移有关,CD44 的表达与 Ezrin 的表达间存在显著正相关,进一步证实了 Ezrin 发挥作用需要与肿瘤转移有关的粘附分子相互作用,二者的联合检测可能成为预测胃癌转移及预后的重要指标。

#### 参考文献:

- [1] Mathew J, Hines J E, Obafunwa J O, et al. CD44 is expressed in hepatocellular carcinomas showing vascular invasion [J]. *J Pathol*, 1996, 179 (10): 74-79.
- [2] 张炳远, 闫尚伦, 李玉军, 等. 胆管癌组织中 CD44v6 和 nm23-H1 的表达及其临床意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13 (9): 1127-1130.
- [3] Smith W J, Nassar N, Bretscher A, et al. Structure of the Active N-terminal Domain of Ezrin [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (7): 4949-4956.
- [4] Poulet P, Gautreau A, Kadare G, et al. Ezrin Interacts with Focal Adhesion Kinase and Induces Its Activation Independently of Cell-matrix Adhesion [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (40): 37686-37691.
- [5] Akisawa N, Nishimori I, Iwamura T, et al. High levels of ezrin expressed by human pancreatic adenocarcinoma cell lines with high metastasis potential [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258 (2): 395-400.
- [6] 李琼, 吴明富, 宋安萍, 等. 浸润性乳腺导管癌组织中 Ezrin 和钙粘素 E 的表达与淋巴结转移的关系 [J]. *癌症*, 2006, 25 (3): 363-366.
- [7] Brown TA, Bouchard TS, John T, et al. Human keratinocytes express a new CD44 core protein (CD44 E) as heparin sulfate intrinsic membrane proteoglycan with additional exons [J]. *J Cell Biol*, 1991, 113 (1): 207-210.
- [8] Gunthert U, Hoffmann M, Rudy W, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells [J]. *Cell*, 1991, 65 (1): 13-18.
- [9] Matin TA, Harrison G, Mansel RF, et al. The role of CD44/Ezrin complex in cancer metastasis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 46 (2): 165-186.
- [10] Harrison GM, Davies G, Martin TA, et al. Distribution and expression of CD44 isoforms and Ezrin during prostate cancer-endothelium interaction [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21 (5): 935-940.
- [11] Kobel M, Langhammer T, Huttelmaier S, et al. Ezrin expression is related to poor prognosis in FIGO stage I endometrioid carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19 (4): 581-587.

[编辑:安凤;校对:贺文]