

Ezrin 蛋白与消化系统恶性肿瘤关系的研究进展

Advances in research of the relationship between Ezrin protein and digestive system carcinoma

董伟 综述;李勇 审阅(南昌大学 a. 研究生院, b. 第一附属医院普外科, 江西 南昌 330006)

[摘要] Ezrin 蛋白作为 ERM(Ezrin, Radixin, Moesin)家族的重要成员,其主要作用是参与细胞膜信号转导,维持细胞形态、运动和黏附,重塑细胞骨架等,还起到连接细胞膜和细胞骨架的作用。Ezrin 蛋白在肿瘤细胞中的异常表达会影响肿瘤细胞的浸润及转移活性,说明 Ezrin 蛋白与肿瘤的发生、转移与预后密切相关。伴随着消化系统恶性肿瘤发病率的不断升高,严重影响到了人类的生活质量,探究 Ezrin 蛋白在肿瘤中的表达及其作用机制对于消化系统恶性肿瘤(如食管癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌和胆道肿瘤)的早期诊断、治疗及预后评价等方面具有重要意义,同时也可作为寻找新的基因治疗靶点及诊断用生物标志物提供新的依据。

[关键词] Ezrin 蛋白;消化系统;恶性肿瘤

[中图分类号] R730.2; R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)02-0206-05

Ezrin 蛋白是一种细胞膜-骨架连接蛋白,对细胞膜区域的整合性和稳定性起到结构和功能调控的作用。研究^[1]表明,Ezrin 蛋白的异常表达与消化系统恶性肿瘤的发生发展密切相关。本文就近年来消化系统恶性肿瘤中 Ezrin 蛋白的表达及其作用机制的研究进展作一综述。

1 Ezrin 蛋白概述

1.1 Ezrin 蛋白的结构及表达

Ezrin 基因最早是 1981 年由 Bretscher 在鸡的小肠上皮细胞刷状缘中分离纯化出来,定位于染色体 6q25.2-q26, mRNA 全长 3 166 bp, 编码 585 个氨基酸。Ezrin 蛋白是 2004 年由 Yu 等^[1]和 Khanna 等^[2]采用基因芯片技术,在两种间叶来源、高低转移能力各不相同的骨肉瘤及横纹肌肉瘤中发现的,并且发现该蛋白与肿瘤的转移高度相关。Ezrin 蛋白是一种膜-细胞骨架连接蛋白,相对分子质量 81 kD,属于 ERM(Ezrin, Radixin, Moesin)家族的重要成员。Ezrin 蛋白主要定位于细胞膜内侧,通过其 C 端和 N 端氨基酸残基形成的结构域分别同细胞骨架肌动蛋白、胞膜发生作用^[3]。

正常情况下,Ezrin 蛋白主要以休眠和激活两种状态存在于细胞中,Ezrin 蛋白几乎在人类所有的组织细胞中存在,但在不同组织中表达程度不同,在小肠、胃、肺、胰腺和肾组织中呈现出高水平,在脾脏、胸腺、淋巴结中为中等水平,而在心脏、大脑、睾丸及肌肉组织中则是低水平表达^[4]。Ezrin 蛋白在小肠、胃、胰腺等组织中的高表达说明其与消化系统恶性

肿瘤的发生发展存在着密切关系。

1.2 Ezrin 蛋白的生物学功能

Ezrin 蛋白在维持细胞的形状、极性以及在细胞的生长、运动、迁移和信号转导等一系列细胞功能方面发挥重要作用^[5]。Ezrin 蛋白能够参与细胞黏附及细胞骨架连接,可以募集到 E-钙黏蛋白,同时 Ezrin 蛋白的高表达阻止 E-钙黏蛋白向细胞膜转运,使 E-钙黏蛋白在细胞膜表面含量减少,使细胞之间的连接破坏,肿瘤细胞的脱落,从而导致恶性肿瘤细胞脱离原发灶,更容易发生远处转移。Ezrin 蛋白是连接肌动蛋白和细胞膜的重要物质,通过 C 端与肌动蛋白相连参与亚细胞骨架构建和接触识别等^[6]。Ezrin 蛋白还可以作为酪氨酸激酶的底物和细胞膜表面的交联分子参与细胞的运动变化进而调控细胞内的信号转导机制。有研究^[7]表明,Ezrin 蛋白可与多种肿瘤相关分子如 CD44、c-Met、E-cadherin 相互作用而影响恶性肿瘤的浸润与转移。随着对 Ezrin 蛋白研究的不断深入,越来越多的证据显示,Ezrin 蛋白对于恶性肿瘤的浸润、侵袭、转移等起着重要作

[基金项目] 江西省自然科学基金资助项目(No. 2012BAB205095);南昌大学研究生创新专项资金资助项目(No. cx2015190)。Project supported by the Natural Science Foundation of Jiangxi Province(No. 2012BAB205095), and the Graduate Student Innovation Special Foundation Project of Nanchang University(No. cx2015190)

[作者简介] 董伟(1989-),男,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的研究,E-mail:dongwei891006@163.com

[通信作者] 李勇(LI Yong, corresponding author),主任医师,博士生导师,主要从事胆道肿瘤基础和临床的研究,E-mail:yfyly@163.com

用。

2 Ezrin 蛋白在消化系统恶性肿瘤中的表达及其作用机制

有研究^[8-9]显示,Ezrin 蛋白在消化系统恶性肿瘤的发生、发展、浸润及转移过程中起着重要作用,尤其是食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、胆道肿瘤与 Ezrin 蛋白的表达上调密切相关。

2.1 食管癌

Huang 等^[10]对食管鳞状细胞癌的新鲜组织进行 qRT-PCR、Western blotting 检测,结果显示 Ezrin 的基因、蛋白水平在食管癌组织表达水平较正常组织中下调,并与肿瘤细胞的增殖能力呈负相关。Shen 等^[11]在对食管上皮细胞癌的研究时发现,较之不能发生远处转移的 SHEEMM 细胞系,能够发生远处恶性转移的 SHEEMT 细胞系中 Ezrin 蛋白具有高水平表达。Chai 等^[12]用免疫组织化学方法研究食管鳞状细胞癌 Ezrin 和 CD44V6 的表达,结果显示 CD44V6 阳性表达的癌细胞中 Ezrin 蛋白的表达显著增高,这可能 Ezrin 蛋白与 CD44 过分表达刺激而导致癌细胞的转移及侵袭有关。有研究^[13]显示,对 76 例食管鳞癌和癌旁组织通过组织芯片及免疫组化技术检测 Ezrin 蛋白和 E-cadherin 的表达,结果显示 76 例食管鳞癌组织中 Ezrin 阳性 63 例 (82.9%),阳性表达率明显高于癌旁组织,且与食管鳞癌的浸润深度和淋巴结转移显著相关,与患者年龄、性别、肿瘤大小无明显相关,而且 Ezrin 蛋白的表达升高和 E-cadherin 的表达缺失呈负相关,E-cadherin 表达的减少与食管鳞癌的分化、淋巴结转移有关,提示 Ezrin 通过上调表达激活 Rac 1 途径从而抑制 E-cadherin 的黏附功能,导致癌细胞的不断浸润及转移。因此,Ezrin 蛋白与食管癌的发生发展密切相关,Ezrin 蛋白表达的检测有助于食管癌浸润深度和转移的判断,具有潜在的临床应用价值。

2.2 胃癌

Shi 等^[14]通过免疫组织化学方法检测发现 Ezrin 蛋白在胃癌组织中呈高表达,其阳性率与胃癌淋巴结转移呈正相关,且 Western 印迹检测发现 Ezrin 蛋白在侵袭力较强的胃癌 MKN-45 细胞株中高表达,说明 Ezrin 蛋白在胃癌组织中通过表达上调增强胃癌的侵袭浸润能力。苗杰等^[15]应用免疫组织化学方法检测 198 例胃癌组织及 40 例异型增生的胃黏膜组织中 Ezrin 蛋白的表达,并分析研究 Ezrin 蛋白的表达与胃癌各临床病理因素之间的关系。结果同样表明,在胃癌组织中 Ezrin 蛋白的表

达阳性率明显增高,说明在胃癌组织中 Ezrin 蛋白的表达上调;进一步研究发现,Ezrin 蛋白在表达上与胃癌组织的分化及淋巴结转移程度呈正相关。有研究^[16-18]显示,Ezrin 蛋白影响胃癌浸润转移的作用机制主要是高表达的 Ezrin 蛋白,可与具有肿瘤转移效应的细胞表面受体 C-Met 形成信号转导多聚复合物,其转导信号持续激活多种信号,转导通路有 MEK/ERK 通路、Ras 通路、P13k 通路、PLC 通路等,导致胃癌细胞的过度增殖、分化障碍、新生血管形成、癌细胞运动和侵袭性能力增强等。Cao 等^[19]研究显示,miR-183 可作用于 Ezrin 蛋白的表达,从而对胃癌的扩散转移等起到抑制作用。Shan 等^[20]研究发现,Ezrin 蛋白在胃癌中可能起到类似癌基因的作用,其可能通过上调 Hippo 通路的下游蛋白 YAP 促进胃癌的发生发展与侵袭转移。因此,胃癌组织中 Ezrin 蛋白呈高表达,且与胃癌的恶性程度、浸润及转移等密切相关,但其更加具体的作用机制还有待于进一步探究。

2.3 结直肠癌

Hiscox 等^[21]在结肠癌细胞株体外培养发现,Ezrin 蛋白的缺失使肿瘤细胞聚集现象减少而分离现象增加,细胞间隙增宽、伪足形成、运动能力增强、细胞间黏附力下降,而与基质黏附性增加、侵袭力增强。王昕炜等^[22]应用组织芯片和免疫组织化学技术检测 109 例结直肠癌组织中 Ezrin 蛋白的表达,结果显示 Ezrin 蛋白在结直肠癌组织中高表达,且表达阳性率与结直肠癌的 TNM 分期、淋巴结转移、浸润程度具有相关性,提示 Ezrin 蛋白可能成为结直肠癌治疗的靶向作用点。Ataman 等^[23]在结肠癌细胞中加入 HGF/SF(肝细胞生长因子/分散因子)会导致癌细胞膜酪氨酸磷酸化,使 Ezrin 蛋白从胞质区域重新分布到膜皱褶区域,引起细胞骨架的改变,导致结直肠癌细胞浸润、转移能力增强,并进一步验证 Ezrin 蛋白可以作为结直肠癌检测的一个生物学指标。Martin 等^[24]通过体内、体外实验研究显示,结肠癌抑制基因 DDC 是通过与 Ezrin 蛋白的 N 末端相互作用而影响肿瘤细胞的黏附和转移能力,从而达到对肿瘤细胞的抑制作用。Yu 等^[25]通过 RNA 干扰技术降低结直肠癌细胞中内源性 SIX1 的表达,可降低结直肠癌的肺转移能力,并进一步表明 Ezrin 是 SIX1 的下游靶点,但两者之间的关系及在影响癌细胞浸润转移方面的作用机制仍需进一步探究。也有研究^[26]发现,在结直肠癌的恶性转移浸润中,Ezrin 蛋白是通过作用于 E-cadherin 导致癌细胞运动能力增强而发生转移。因此,在结直肠癌的发展

过程中, Ezrin 蛋白起到了重要作用^[27]。进一步研究 Ezrin 蛋白与其他因子在结直肠癌浸润、转移中的具体作用机制, 将会对结直肠癌的治疗等提供新的帮助。

2.4 肝癌

申鹏等^[28]应用免疫组织化学方法探究 Ezrin 蛋白在 49 例肝细胞癌及癌旁组织中的表达, 并且分析 Ezrin 蛋白的表达与临床各病理因素之间的关系, 结果显示 Ezrin 蛋白在肝细胞癌中的表达明显高于癌旁组织, 并且发现 Ezrin 蛋白的上调表达与肝癌的侵袭性和增殖活性呈正相关, 同时 Ezrin 蛋白的上调表达致 E-cadherin 表达下降引起的低黏附导致肝细胞癌的高侵袭和转移活性。Zhang 等^[29]发现 Ezrin 蛋白的过表达与肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移呈正相关, 且 Ezrin 蛋白的表达下调抑制了高转移潜能细胞系的侵袭能力。有研究^[30]显示, 在肝癌的发生发展中, Ezrin 蛋白可与 CD44、MET 相互作用, CD44 过表达激活 Ezrin 蛋白的功能, 形成复合体, 从而调节癌细胞的侵袭与转移。Kong 等^[31]在对 50 例 AFP 阴性的肝癌组织免疫组化检测 Ezrin 和 SIX1 蛋白中, 两种蛋白的阳性表达率均明显高于癌旁肝组织, 与肝癌的 TNM 分期及脉管浸润相关, 且 Ezrin 和 SIX1 蛋白之间存在正相关性。SIX1 蛋白是 Ezrin 蛋白的上游基因, 两者的相关性说明其在肝癌的发生发展中有着密切关系, 但具体作用机制尚不明确。Chen 等^[32]研究显示, Ezrin 蛋白参与肝癌转移的细胞信号转导通路中主要有 Rho 途径, 通过阻断 Rho 通路激酶介导的 Ezrin 蛋白的磷酸化, 可以使肝脏肿瘤的转移发生率降低。有研究^[33]表明, 当肝癌细胞中 Ezrin 蛋白过表达时会导致细胞质内 E-cadherin 积聚, 从而减少细胞表面黏附复合体, 破坏癌细胞间正常的黏附作用, 导致癌细胞的浸润与转移发生。高飞等^[34]研究显示, 紫杉醇化疗联合 Ezrin-siRNA 治疗在体内及体外均表现出对肝癌细胞生长、运动、侵袭和转移能力有良好的抑制作用。因此, 对于 Ezrin 蛋白在肝癌发生中的具体作用机制的明确, 对于肝癌的辅助靶向治疗等将提供新思路。

2.5 胰腺癌

Sun 等^[35]对多种胰腺癌细胞株进行检测, 结果显示 Ezrin mRNA 和蛋白高表达的细胞株能够表现出更强的转移能力。Martin 等^[36]研究显示, 细胞骨架的排列可以影响细胞的形态和运动能力, 胰腺癌的高转移及浸润能力与 Ezrin 蛋白的过表达导致癌细胞骨架改变, 从而引起癌细胞产生伪足过多有关。

邹科见等^[37]对 42 例胰腺癌组织通过免疫组化方法检测 Ezrin 蛋白和 CD44v6 的表达, 结果显示 Ezrin 蛋白和 CD44v6 在胰腺癌组织中出现高阳性表达率, 且与 TNM 分期和淋巴结转移具有相关性, 而与肿瘤直径、分化程度、术后生存等不具有相关性, Ezrin 蛋白和 CD44v6 的阳性表达率呈正相关性, 两者可能协同参与胰腺癌的侵袭和转移。关于胰腺癌高转移可能是 Ezrin 与 c-Met 在经由 CD44 的 ERM 结合的功能域相互作用, 从而通过 MEK/ERL 信号转导途径, 诱发癌细胞侵袭转移有关^[38]。孟霄云等^[39]在探讨 RNA 干扰 Ezrin 基因对胰腺癌细胞系 Panc-1 生物行为的影响时, 通过用过表达载体 pc6-Ezrin、Ezrin 干扰质粒稳定转染 Panc-1 细胞, 并用流式细胞仪检测细胞周期, 结果显示过表达 Ezrin 后其蛋白的表达明显升高, Panc-1 细胞表面的细胞突起、微绒毛数量也都明显增加, 同时运动和侵袭能力也加强, 但对细胞的体外增殖和细胞周期无明显影响。有研究^[40]显示, Ezrin 蛋白的过表达还能够激活胰腺癌细胞中 Erk1/2 的表达, 因此, 胰腺癌可能是通过 Erk1/2 信号转导通路在胰腺癌的发生、发展中起到重要作用。综上所述, Ezrin 蛋白在胰腺癌的侵袭和转移中起到重要作用, 但具体作用机制可能更加复杂, 深入研究 Ezrin 在胰腺癌发生、发展中的作用机制, 对于胰腺癌的诊治、预后判定都将起到积极作用。

2.6 胆道肿瘤

Guedj 等^[41]通过免疫组织化学方法检测 94 例肝内胆管细胞癌组织中 Ezrin 蛋白的表达, 结果显示 Ezrin 蛋白在癌组织细胞质中高表达, 表明 Ezrin 蛋白的异常表达与肝内胆管细胞癌的发生、转移、浸润等密切相关, 而且进一步证明 Ezrin 蛋白促进肝内胆管细胞浸润转移作用是通过与 E-cadherin 相互作用完成的。王菲等^[42]通过对 75 例原发性胆囊癌和慢性胆囊炎组织进行 Ezrin 蛋白的免疫组化方法检测, 结果显示 Ezrin 蛋白在胆囊癌组织中呈高度表达, 且与恶性程度呈正相关; 随着分化程度的降低, 其阳性表达率逐渐升高, 显示 Ezrin 蛋白的异常表达在促进胆道恶性肿瘤的发生、发展和转移等方面起到了一定的作用, 这可能是通过改变细胞极性, 影响细胞运动、分化、黏附等功能来实现的。也有研究^[43]显示, Ezrin 蛋白在胆道恶性肿瘤发生过程中起到的影响是通过参与细胞凋亡通路实现的, Fas 是促细胞凋亡通路中的一种重要蛋白, 当其与细胞骨架正常连接时就会通过 Fas 通路引起细胞凋亡, 但当其与 Ezrin 蛋白连接异常时, 就会诱发细胞抗

凋亡,从而进一步诱发肿瘤的发生。但对于 Ezrin 蛋白在胆道恶性肿瘤发生中的具体作用机制及调控机制还有待于进一步研究阐明。

3 结 语

在消化系统恶性肿瘤中,Ezrin 蛋白呈高表达,且与消化系统恶性肿瘤的分化程度、浸润及转移程度具有相关性,检测 Ezrin 蛋白的表达有助于判断消化系统恶性肿瘤的浸润、转移情况。对于消化系统恶性肿瘤中靶点和指标 Ezrin 蛋白的作用和调控机制的进一步研究,将会为更加深入了解消化系统恶性肿瘤的发生、发展、浸润及转移等机制提供科学依据,同时也消化系统恶性肿瘤的诊治、预后评价等提供新的科学依据。

[参 考 文 献]

- [1] 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. DOI:10. 1038/nm966.
- [2] 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. DOI:10. 1038/nm982.
- [3] TACHIBANA K, HACHPARAST S M, MIYAKE J. Inhibition of cell adhesion by phosphorylated Ezrin/Radixin/Moesin[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(6): 502-512. DOI: 10. 1080/19336918. 2015. 1113366.
- [4] FEHON R G, MCCLATCHEY A I, BRETSCHER A. Organizing the cell cortex: the role of ERM proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(4): 276-287. DOI:10. 1038/nrm2866.
- [5] GUNGOR-ORDUERI N E, TANG E I, CELIK-OZENCI C, et al. Ezrin is an actin binding protein that regulates sertoli cell and spermatid adhesion during spermatogenesis[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(10): 3981-3995. DOI:10. 1210/en. 2014-1163.
- [6] FIEVET B T, GAUTREAU A, ROY C, et al. Phosphoinositide binding and phosphorylation act sequentially in the activation mechanism of Ezrin[J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(5): 653-659. DOI:10. 1083/jcb. 200307032.
- [7] PUJUGUET P, DEL MAESTRO L, GAUTREAU A, et al. Ezrin regulates E-cadherin-dependent adherens junction assembly through Rac1 activation[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5): 2181-2191. DOI:10. 1091/mbc. E02-07-0410.
- [8] KIM C, SHIN E, HONG S, et al. Clinical value of Ezrin expression in primary osteosarcoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(3): 138-144. DOI:10. 4143/crt. 2009. 41. 3. 138.
- [9] KRISHNAN K, BRUCE B, HEWITT S, et al. Ezrin mediates growth and survival in Ewing's sarcoma through the AKT/mTOR, but not the MAPK, signaling pathway[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2006, 23(3-4): 227-236. DOI:10. 1007/s10585-006-9033-y.
- [10] HUANG X, XIAO D W, XU L Y, et al. Prognostic significance of altered expression of SDC2 and CYR61 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(4): 1123-1129. DOI: 10. 1369/jhc. 5a6881. 2006.
- [11] SHEN Z Y, XU L Y, CHEN M H, et al. Upregulated expression of Ezrin and invasive phenotype in malignantly transformed esophageal epithelial cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(6): 1182-1186. DOI:10. 3748/wjg. v9. i6. 1182.
- [12] ZHAO L P, HUANG L, TIAN X, et al. Knockdown of Ezrin suppresses the migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells in vitro[J]. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 32(2):243-248. DOI:10. 1007/s11596-016-1574-y.
- [13] 翟建文, 杨晓刚, 杨福申, 等. Ezrin、E-cadherin 在食管鳞癌中的表达及临床意义[J]. *癌症*, 2010, 29(3): 343-347.
- [14] SHI R L, LI J F, QU Y, et al. Expression of Ezrin in gastric carcinoma and its significance[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2006, 9(5): 433-435.
- [15] 苗杰, 许欣, 徐国萍, 等. 胃癌中 Ezrin、MMP-14 的表达及相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(6):614-618.
- [16] ZHAO J, ZHANG X, XIN Y. Up-regulated expression of Ezrin and c-Met proteins are related to the metastasis and prognosis of gastric carcinomas[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(9): 1111-1120.
- [17] YANG L, GUO T, JIANG S, et al. Expression of Ezrin, HGF and c-Met and its clinicopathological significance in the benign and malignant lesions of the gallbladder[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118): 1769-1775. DOI:10. 5754/hge11744.
- [18] LI L, WANG Y Y, ZHAO Z S, et al. Ezrin is associated with gastric cancer progression and prognosis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(4): 909-915. DOI:10. 1007/s12253-011-9402-y.
- [19] CAO L L, XIE J W, LIN Y, et al. miR-183 inhibits invasion of gastric cancer by targeting Ezrin[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5582-5594. DOI:10. 7314/apjcp. 2014. 15. 16. 6543.
- [20] SHAN H G. Ezrin promotes invasion and metastasis of gastric cancer by up-regulating YAP protein expression[J]. *World Chin J Digestol*, 2015, 23(23): 3683-3686. DOI:10. 11569/wcjd. v23. i23. 3683.
- [21] HISCOX S, JIANG W G. Ezrin regulates cell-cell and cell-matrix adhesion, a possible role with E-cadherin/beta-catenin[J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 18): 3081-3090.
- [22] 王昕炜, 丁小英, 樊祥山, 等. Ezrin 和 P53 在结直肠癌中的表达及临床病理意义[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(24): 3689-3691, 3693. DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2015. 24. 001.
- [23] ATAMAN-ÖNAL Y, BUSSERET S, CHARRIER J P, et al. Ezrin assay method for the in vitro diagnosis of colorectal cancer: U. S. Patent Application 14/701,002 [P]. 2015-4-30.
- [24] MARTÍN M, SIMON-ASSMANN P, KEDINGER M, et al. DCC regulates cell adhesion in human colon cancer derived HT-29 cells and associates with Ezrin[J]. *Eur J Cell Biol*, 2006, 85(8): 769-783. DOI:10. 1016/j. ejcb. 2006. 02. 013.
- [25] 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. DOI:10. 1038/nm966.

- [26] ABD-EL RAOUF S M, IBRAHIM T R, HEGAZY A A. Expression and significance of Ezrin and E-cadherin in colorectal carcinoma[J]. Inter J Adv Res, 2014, 2(7):936-944.
- [27] LEIPHRAKAM P D, RAJPUT A, MATHIESEN M, et al. Ezrin expression and cell survival regulation in colorectal cancer[J]. Cell Signal, 2014, 26(5): 868-879. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2014. 01. 014.
- [28] 申鹏, 苏宁, 陈斌, 等. 埃兹蛋白表达与肝细胞癌增殖及转移的关系研究[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(6): 737-739. DOI: 10. 3321/j. issn:0577-7402. 2009. 06. 025.
- [29] ZHANG Y, HU M Y, WU W Z, et al. The membrane-cytoskeleton organizer Ezrin is necessary for hepatocellular carcinoma cell growth and invasiveness[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132(11): 685-697. DOI: 10. 1007/s00432-006-0117-5.
- [30] BONILHA V L, RAYBORN M E, SAOTOME I, et al. Microvilli defects in retinas of Ezrin knockout mice[J]. Exp Eye Res, 2006, 82(4): 720-729. DOI: 10. 1016/j. exer. 2005. 09. 013.
- [31] KONG J, ZHOU X, HAN L, et al. Clinicopathological significance of Ezrin and SIX1 protein expression in alpha fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2016, 32(2): 236-239.
- [32] CHEN Y, WANG D, GUO Z, et al. Rho kinase phosphorylation promotes Ezrin-mediated metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 2011, 71(5): 1721-1729. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-09-4683.
- [33] OSADA S, SAJI S, KUNO T. Clinical significance of combination study of apoptotic factors and proliferating cell nuclear antigen in estimating the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2004, 85(1): 48-54. DOI: 10. 1002/jso. 20006.
- [34] 高飞, 黄波, 邹浩, 等. 紫杉醇化疗联合 Ezrin-siRNA 治疗转移性肝癌的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(2): 133-136. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-8118. 2014. 02. 014.
- [35] SUN Y, WU J, CAI H, et al. A prospective study of autoantibodies to Ezrin and pancreatic cancer risk[J]. Cancer Causes & Control, 2016, 27(6): 831-835. DOI: 10. 1007/s10552-016-0757-y.
- [36] MARTIN T A, HARRISON G, MANSEL R E, et al. The role of the CD44/Ezrin complex in cancer metastasis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46(2): 165-186. DOI: 10. 1016/s1040-8428(02)00172-5.
- [37] 邹科见, 周海兰, 熊焰. 胰腺癌中 Ezrin 蛋白和 CD44v6 蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(9): 984-986.
- [38] ZHANG J, DONG J, YANG Z, et al. Expression of Ezrin, CD44, and VEGF in giant cell tumor of bone and its significance[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 168. DOI: 10. 1186/s12957-015-0579-5.
- [39] 孟云霄, 于双妮, 卢朝辉, 等. RNA 干扰 Ezrin 蛋白表达对胰腺癌细胞系 Panc-1 细胞生物学行为的影响[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(12): 833-836. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2012. 12. 009.
- [40] PIAO J, LIU S, XU Y, et al. Ezrin protein overexpression predicts the poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. Exp Mol Pathol, 2015, 98(1): 1-6. DOI: 10. 1016/j. yexmp. 2014. 11. 003.
- [41] GUEDJ N, VAQUERO J, CLAPÉRON A, et al. Loss of Ezrin in human intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with ectopic expression of E-cadherin[J]. Histopathology, 2016, 69(2): 211-221. DOI: 10. 1111/his. 12931.
- [42] 王菲, 孙学军, 郑见宝, 等. Ezrin 蛋白在胆囊癌组织中的表达及其与血清 CEA 及 CA19-9 阳性率的关系[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(4): 317-322.
- [43] FAIS S, DE MILITO A, LOZUPONE F. The role of FAS to Ezrin association in FAS-mediated apoptosis[J]. Apoptosis, 2005, 10(5): 941-947. DOI: 10. 1007/s10495-005-0478-2.

[收稿日期] 2016-06-02 [修回日期] 2016-10-31

[本文编辑] 王映红

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *L* (*l*)、面积 *A* (或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)