

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)04-0303-04

## ezrin, c-Met 及 ICAM-1 在胃癌组织中的表达及其意义

张俊会<sup>1</sup>, 刘斌<sup>2</sup>, 邢传平<sup>2</sup>, 高自芳<sup>2</sup>, 董亮<sup>2</sup>, 钱震<sup>2</sup>( <sup>1</sup> 兰州大学基础医学院病理学研究所, 甘肃 兰州 730020, <sup>2</sup> 兰州军区兰州总医院病理科, 甘肃 兰州 730050 )

### Expressions of ezrin, c-Met and ICAM-1 proteins in gastric carcinoma and their significances

ZHANG Jun-Hui<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>2</sup>, XING Chuan-Ping<sup>2</sup>, GAO Zi-Fang<sup>2</sup>, DONG Liang<sup>2</sup>, QIAN Zhen<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Pathology, School of Basic Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730020, China, <sup>2</sup>Department of Pathology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, China**【Abstract】**AIM: To study the expressions and clinical significances of ezrin, c-Met and ICAM-1 proteins in gastric carcinoma.**METHODS:** The expressions of ezrin, c-Met and ICAM-1 proteins were detected by immunohistochemistry in normal gastric mucosa ( $n=15$ ), atypical gastric hyperplasia ( $n=50$ ) and gastric carcinoma ( $n=75$ ). **RESULTS:** The positive expression rates of ezrin and c-Met proteins in normal gastric mucosa, gastric hyperplasia and gastric carcinoma were gradually decreased, and statistical difference among the 3 groups was significant ( $\chi^2=33.319, P<0.001$ ;  $\chi^2=19.913, P<0.001$ ); the positive expression rate of ICAM-1 protein was gradually increased with significant statistical difference ( $\chi^2=16.409, P<0.001$ ). The expressions of ezrin, c-Met and ICAM-1 proteins were related to the malignant progression of gastric carcinoma, tumor diameter and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ), but not correlated with patient's age, gender and vessel invasion ( $P>0.05$ ). In addition, the expression of ezrin protein was positively correlated with that of c-Met protein ( $r=0.880, P<0.05$ ), but negatively correlated with that of ICAM-1 protein ( $r=-0.735, P<0.05$ ). **CONCLUSION:** The loss of ezrin and c-Met expressions and the over-expression of ICAM-1 protein play an important role in the development of gastric carcinoma.**【Keywords】**stomach neoplasms; ezrin; c-Met; intercellular adhesion molecule-1; immunohistochemistry**【摘要】**目的: 探讨 ezrin, c-Met 及 ICAM-1 在胃癌组织中

收稿日期 2006-09-20; 接受日期 2006-11-07

通讯作者: 刘斌. Tel: (0931) 8975406 Email: liumb@public.lz.gs.cn  
作者简介: 张俊会. 硕士研究生(导师刘斌). Tel: (0931) 8975404

Email: junhzhang@163.com

的表达及意义. 方法: 应用免疫组化检测 ezrin, c-Met 及 ICAM-1 在正常胃黏膜( $n=15$ ), 不典型增生胃黏膜( $n=50$ ) 及胃癌组织( $n=75$ )中的表达. 结果: 正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌组织中 ezrin 和 c-Met 阳性率有递减趋势, 组间差异有统计学意义( $\chi^2=33.319, P<0.001$ ;  $\chi^2=19.913, P<0.001$ ); ICAM-1 蛋白阳性表达率有递增趋势, 组间差异有统计学意义( $\chi^2=16.409, P<0.001$ ). Fisher 精确概率检验显示在不同的肿瘤大小、浸润深度和淋巴结转移组内 ezrin, c-Met 及 ICAM-1 阳性表达率组内差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而在年龄、性别和脉管侵犯组内差异无统计学意义( $P>0.05$ ). Spearman 等级相关分析显示 ezrin 与 c-Met 表达呈正相关( $r=0.880, P<0.05$ ), ezrin 与 ICAM-1 表达呈负相关( $r=-0.735, P<0.05$ ), c-Met 与 ICAM-1 表达无相关性. 结论: ezrin 与 c-Met 的缺失以及 ICAM-1 的过表达与胃癌的发生发展及浸润转移有关.**【关键词】**胃肿瘤; ezrin; c-Met; 胞间粘附分子-1; 免疫组织化学**【中图分类号】**R735.2**【文献标识码】**A

## 0 引言

胃癌是我国的高发恶性肿瘤, 浸润和转移是影响其预后的主要原因, 其转移扩散的机制目前尚不清楚. 近年来研究表明 ezrin 与肿瘤转移之间关系密切<sup>[1-2]</sup>, ezrin 蛋白通过与 HGF(肝细胞生长因子)/c-Met 和 CD44 形成复合物而影响肿瘤的侵袭和转移<sup>[3]</sup>. 活化的 ezrin 还参与黏附分子和细胞骨架成分肌动蛋白的结合, 通过这种连接, 不仅能加强黏附的力度, 而且通过细胞外基质-黏附分子-埃兹蛋白-细胞骨架途径参与细胞的跨膜联系和信号转导, 调节基因表达以及细胞骨架的组装和收缩, 从而在肿瘤浸润与转移中发挥重要作用. 为此, 本研究采用免疫组化法检测 ezrin, c-Met 及 ICAM-1 在正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌组织中的表达, 旨在探讨它们在胃癌的发生发展及浸润转移中的作用及相互关系.

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 全部病例来自兰州军区兰州总医院 2005-03/2006-02 病理科存档石蜡包埋标本. 50 例不典型增生的胃黏膜, 包括轻度 18 例, 中度 17 例, 重度

15例。胃癌组包括男性55例,女性20例,年龄25~78岁,中位年龄55.7岁。其中高分化腺癌15例,中分化腺癌24例,低分化腺癌21例,黏液腺癌15例;淋巴结转移阳性组38例,阴性组37例;有脉管侵犯者20例,无脉管侵犯者55例。所有标本术前均未行放疗和化疗,同时取距离肿瘤组织>5cm的胃黏膜15例作为正常对照。

**1.2 方法** 所有标本均经100g/L福尔马林固定,常规石蜡包埋4μm厚连续切片,分别进行HE和免疫组化SP染色。将制好的组织切片,经二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水后行免疫组化染色。采用高压锅高温抗原修复后,余步骤按试剂盒说明书进行操作。DAB显色,苏木精复染,中性树脂胶封固。PBS代替一抗作为阴性对照。ezrin鼠抗人单克隆抗体(稀释度为1:100),购于福州迈新生物技术开发公司,即用型c-Met兔抗人多克隆抗体及ICAM-1鼠抗人单克隆抗体(稀释度为1:100)和免疫组化试剂盒购于北京中杉金桥生物技术公司。

ezrin, ICAM-1阳性表达在胃癌细胞膜和胞浆内,呈棕黄色颗粒,均一弥漫性分布。c-Met蛋白免疫组化染色主要位于细胞质,呈棕黄色。按染色强度和阳性表达细胞数,参考Mathew等<sup>[4]</sup>分级标准:-,无表达;+,<50%细胞阳性表达或浅染;++,≥50%阳性表达且深染。

**统计学处理:**采用SPSS10.0统计软件进行统计分析,分析方法采用 $\chi^2$ 检验、Fisher精确检验及Spearman等级相关分析。

## 2 结果

**2.1 ezrin, c-Met及ICAM-1在不同病变胃组织中的表达(表1)** ezrin在正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌细胞膜和胞浆中表达阳性(图1),而c-Met阳性表达位于细胞质内(图2),二者阳性表达率在正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌组织三组间呈递减趋势,组间差异有统计学意义( $\chi^2=33.319, P<0.001$ ;  $\chi^2=19.913, P<0.001$ )。ICAM-1在正常胃黏膜腺上皮细胞质中阴性表达,在胃癌细胞质中基本为阳性表达(图3),其阳性表达率在正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌各组间呈递增趋势, $\chi^2$ 检验显示组间阳性率差异有统计学意义( $\chi^2=16.409, P<0.001$ )。

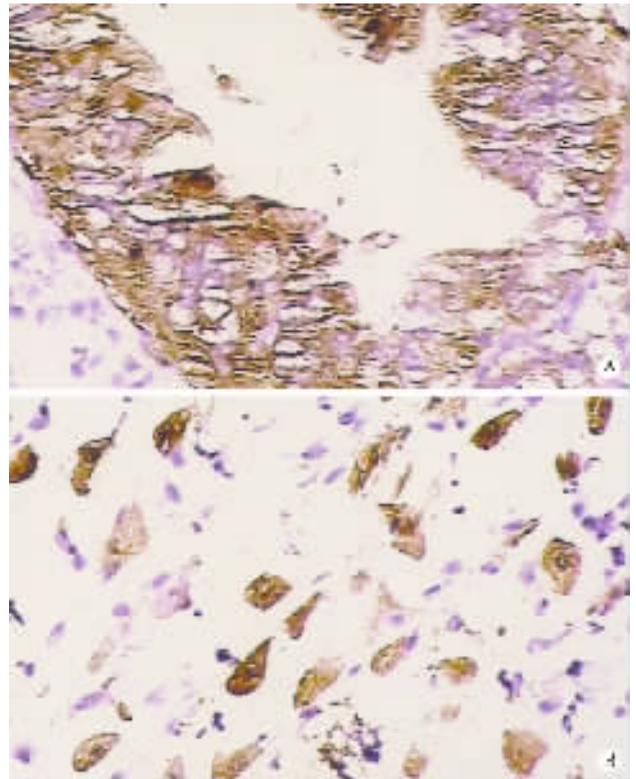
**2.2 胃癌中ezrin, c-Met及ICAM-1表达与临床生物学行为的关系(表2)** 经 $\chi^2$ 检验和Fisher精确概率法检验,ezrin, c-Met及ICAM-1蛋白在胃癌不同浸润深度、肿瘤大小及有无淋巴结转移组内表达的差异

有统计学意义( $P<0.05$ ),在有无脉管侵犯组、年龄及性别组内表达率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 不同胃黏膜组织中ezrin, c-Met及ICAM-1蛋白的表达 [n(%)]

组别	n	ezrin		c-Met		ICAM-1	
		+	-	+	-	+	-
正常胃黏膜	15	15(100.0)	0	15(100.0)	0	2(13.3)	13
胃黏膜不典型增生	50	42(84.0)	8	29(58.0)	21	17(34.0)	33
轻	18	17(94.4)	1	12(66.7)	6	4(22.2)	14
中	17	15(82.2)	2	10(58.8)	7	5(29.4)	12
重	15	10(66.7)	5	7(46.7)	8	8(53.3)	7
胃腺癌	75	31(41.3)	44	29(38.7)	46	46(61.3)	29
高分化	15	8(53.3)	7	9(60.0)	6	9(60.0)	6
中分化	24	12(50.0)	12	11(45.8)	13	13(54.2)	11
低分化	21	7(33.3)	14	7(33.3)	14	13(61.9)	8
黏液腺癌	15	4(26.7)	11	13(86.7)	2	11(73.3)	4

\* $P<0.001$  组间比较。



A: 中分化腺癌; B: 低分化腺癌。

图1 胃腺癌细胞中ezrin的阳性表达 SP×200

### 2.3 胃癌中ezrin, c-Met及ICAM-1表达的相关性

Spearman等级相关性分析显示ezrin与c-Met蛋白表达呈正相关( $r=0.880, P<0.05$ ); ezrin和ICAM-1蛋白表达呈负相关( $r=-0.735, P<0.05$ ); c-Met和ICAM-1蛋白表达无相关。

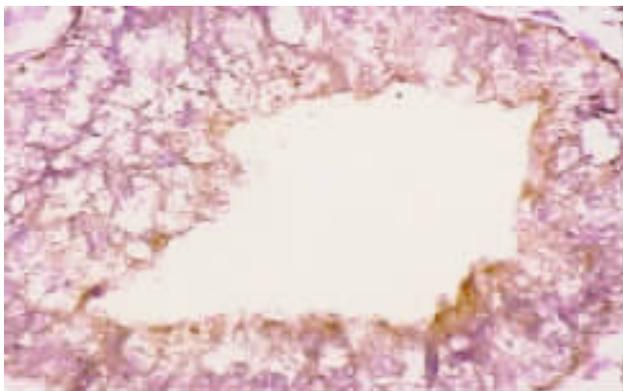


图2 高分化腺癌细胞中 c-Met 的阳性表达 SP ×200

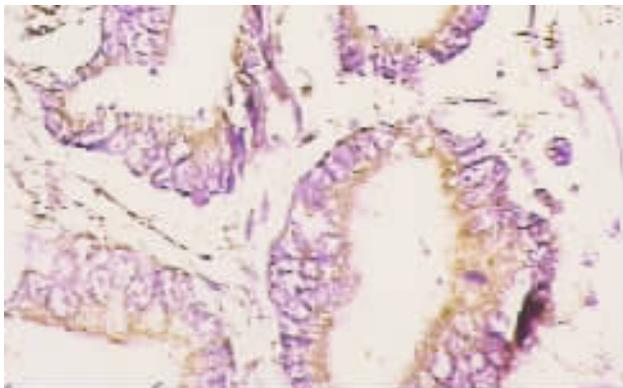


图3 胃中分化腺癌细胞中 ICAM-1 的阳性表达 SP ×200

表2 胃癌组织中 ezrin, c-Met 及 ICAM-1 蛋白表达与临床病理参数的关系 [n(%)]

指标	n	ezrin		c-Met		ICAM-1	
		+	-	+	-	+	-
<b>年龄(岁)</b>							
<50	33	8(24.2)	25	12(36.4)	21	25(75.8)	8
≥50	42	10(23.8)	32	9(21.4)	33	26(61.9)	16
<b>性别</b>							
男	55	13(23.6)	42	17(30.9)	38	44(80.0)	11
女	20	4(20.0)	16	3(15.0)	17	16(80.0)	4
<b>肿瘤大小<sup>a</sup></b>							
<4 cm	34	20(58.8)	14	21(61.8)	13	10(29.4)	24
≥4 cm	41	13(31.7)	28	12(29.3)	29	30(73.2)	11
<b>浸润深度<sup>a</sup></b>							
黏膜内	21	10(47.6)	11	13(61.9)	8	7(33.3)	14
肌层	25	7(28.0)	18	6(24.0)	19	23(92.0)	2
浆膜外	29	3(10.3)	26	4(13.8)	25	28(96.6)	1
<b>淋巴结转移<sup>a</sup></b>							
-	37	15(40.5)	22	17(45.9)	20	23(62.2)	14
+	38	4(10.5)	34	5(13.2)	33	35(92.1)	3
<b>脉管侵犯</b>							
-	55	12(21.8)	43	27(49.1)	28	41(74.5)	14
+	20	6(30.0)	14	12(60.0)	8	17(85.0)	3

<sup>a</sup>P < 0.05 组内比较。

### 3 讨论

ezrin 是 ERM 蛋白家族中研究较多的细胞骨架连接蛋白,活化的 ezrin 参与细胞形态改变、细胞运动、黏附分子的聚集、以及黏附分子与配体结合后的效应和信号传导过程,因此在肿瘤细胞运动、黏附、侵袭中发挥重要作用<sup>[5-7]</sup>。Khanna 等<sup>[2]</sup>研究发现,促进细胞生存的 MAPK 和 Akt 活性随着 ezrin 的表达减少而降低,在肿瘤的转移中,是 MAPK 途径增加了 ezrin 低表达细胞的转移优势。有研究认为,ezrin 在子宫内膜腺癌、前列腺癌等肿瘤组织中高表达,而在结肠癌组织中低表达<sup>[8]</sup>。本研究通过对 ezrin 在正常胃黏膜、不典型增生胃黏膜及胃癌中表达率的统计分析,显示 ezrin 蛋白阳性表达率在三组间有降低的趋势,且组间差异有统计学意义,同时在胃癌不同的浸润深度、肿瘤大小及有无淋巴结转移组内差异有统计学意义。提示 ezrin 蛋白表达降低在不典型增生胃黏膜向胃癌的演化过程中起着相当重要的作用,并与胃癌的浸润转移密切相关。

c-Met 基因具有酪氨酸磷酸化蛋白激酶活性,是细胞内信息传递的重要组成成分,活化的 c-Met 与细胞内的一些靶蛋白直接作用,可导致包括 Ras/MAPK 和 PI32K/PKB 等信号传递途径的级联激活,从而调节多种细胞的增殖、分化、形态发生和侵袭运动等。目前研究表明,c-Met 在肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌等组织有表达,但 c-Met 在胃癌中的表达率有不同的报道,本组病例研究发现,在正常胃黏膜组织中 c-Met 蛋白呈强阳性表达(100%,15/15),在胃黏膜不典型增生组及胃癌组其阳性表达率分别为 58%(29/50),38.7%(29/75)。这一结果与文献<sup>[9-10]</sup>报道不一致。

细胞黏附分子在肿瘤生长、侵袭和转移中起重要的作用。ICAM-1 能够介导异型细胞间及细胞-胞外基质之间的黏附作用,并参与免疫、炎症、肿瘤转移等一系列重要生理和病理过程。研究表明,ICAM-1 与结肠癌、肝癌、胰腺癌等肿瘤的转移有关,但 ICAM-1 在胃癌进展和转移过程中的机制目前尚不清楚<sup>[11]</sup>。本研究分析了 ICAM-1 在胃癌中的表达情况:胃癌中 ICAM-1 阳性表达位于细胞膜上,可伴有胞质着色,间质中的白细胞有较强的 ICAM-1 表达。ICAM-1 蛋白在正常胃组织中很少有阳性表达,在胃黏膜的不典型增生组阳性表达率为 34.0%(17/50);而在 75 例胃癌中 ICAM-1 阳性率为 61.3%(46/75),并且 ICAM-1 表达与肿瘤浸润深度、肿瘤大小及有无淋巴结转移有关。因此 ICAM-1 的高表达对胃癌的发生发展及浸润转移起促进作用。

本组实验表明,从胃正常黏膜-不典型增生-胃癌

的发展中, ezrin 及 c-Met 均表达降低且呈显著正相关, 并且二者的表达均与淋巴结转移和肿瘤浸润深度有关, 我们可以认为在胃癌的发生发展及浸润转移中 ezrin 和 c-Met 起协同作用, 可能的机制是 ezrin 与其配体 c-Met 结合导致 MAPK 途径的激活, 从而导致胃癌的发生与转移。同时我们还观察到 ICAM-1 的表达是逐步升高的, 且与 ezrin 的表达呈负相关, 可能是一方面 ezrin 通过高表达的 ICAM-1 促进胃癌细胞与细胞外基质的黏附, 同时 ezrin 通过细胞外基质-黏附分子-埃兹蛋白-细胞骨架途径调节细胞骨架的组装和收缩, 从而导致胃癌侵袭能力的变化。但具体机制尚需进一步研究。

### 【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.
- [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.
- [3] Orian Rousseau V, Chen L, Sleeman JP, et al. CD44 is required for two consecutive steps in HGF/c-Met signaling [ J ]. Genes Dev,

- 2002, 16(23): 3074 - 3086.
- [4] Mathew J, Hines JE, Obafunwa JO, et al. CD44 is expressed in hepatocellular carcinomas showing vascular invasion [ J ]. J Pathol, 1996, 179(1): 74 - 79.
- [5] Pearson MA, Reczek D, Bretscher A, et al. Structure of the ERM protein moesin reveals the FERM domain fold masked by an extended actin binding tail domain [ J ]. Cell, 2000, 101(3): 259 - 270.
- [6] Bretscher A, Edwards K, Fehon R G. ERM proteins and merlin: Integrators at the cell cortex [ J ]. Nat Rev, Mol Cell Biol, 2002, 3(8): 586 - 599.
- [7] Smith WJ, Nassar N, Bretscher A, et al. Structure of the active N-terminal domain of Ezrin: Conformational and mobility changes identify keystone interactions [ J ]. J Biol Chem, 2003, 278(7): 4949 - 4956.
- [8] Martin T A, Harrison G, Mansel RE, et al. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis [ J ]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46(2): 165 - 186.
- [9] Zeng Z, Weiser MR, D'Alessio M, et al. Immunoblot analysis of c-Met expression in human colorectal cancer: overexpression is associated with advanced stage cancer [ J ]. Clin Exp Metastasis, 2004, 21(5): 409 - 417.
- [10] Heideman DA, van Beusechem VW, Bloemena E, et al. Suppression of tumor growth, invasion and angiogenesis of human gastric cancer by adenovirus-mediated expression of NK4 [ J ]. Gene Med, 2004, 6(3): 317 - 327.
- [11] Jin H, Vamer J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets [ J ]. Br J Cancer, 2004, 90(3): 561 - 565.

编辑 吴涛

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2007)04-0306-01

## 盐酸左氧氟沙星引起癫痫强直痉挛发作 1 例

李红<sup>1</sup>, 周柏玉<sup>2</sup> (<sup>1</sup>陕西省军区标新街干休所, 陕西西安 710054, <sup>2</sup>解放军第 451 医院神经内科, 陕西西安 710054)

【关键词】癫痫 左氧氟沙星; 尿路感染; 老年人

【中图分类号】R742.1 【文献标识码】B

1 病例报告 张某, 女, 62 岁, 因发作性头晕、视物旋转半年, 加重伴呕吐 2 d 就诊。既往有尿路感染史。查体: 体温 36.8℃, 脉搏 78 次/min, 血压 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 神志清楚, 语言流利, 痛苦表情, 颈软, 心肺腹未见异常, 双肾区轻叩痛, 小便淋漓, 大便正常, 神经系统检查: 水平眼展 (+), 共济运动 Romberg's (+), 余未发现定位体征, RBC  $3.93 \times 10^{12}/L$ , HGB 121 g/L, WBC  $11.75 \times 10^9/L$ , N 0.76, 尿常规 WBC (卅), 尿沉渣分析细菌数 6843 个/ $\mu L$ , 拍颈椎片示 C4~6 退行性病变。诊断: ①颈椎病(椎动脉型); ②泌尿系感染。给生理盐水 250 mL + 舒血宁注射液 15 mL VD 1/d, 盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液 100 mL (0.2 g) VD 2/d 及对症治疗, 第 3 日患者突然出现神志不清、两眼上翻、口吐白沫、四肢抽搐、尿失禁, 立即给地西洋 10 mg 缓慢静注, 约持续 5

min 症状缓解。做头颅 CT 未见异常, 腰穿脑压 140 mmH<sub>2</sub>O, 脑脊液(CSF)常规、生化、细胞学均未见异常, 脑电图示中度异常, 有痫性活动, 考虑癫痫强直痉挛性发作, 与盐酸左氧氟沙星有关, 立即改用头孢类抗生素, 其余治疗不变。患者病情逐渐好转, 观察 3 wk 未见再有癫痫发作, 复查脑电图正常。

2 讨论 本例患者系老年女性, 否认癫痫病史, 临床发病过程符合癫痫特点, 脑电图有痫性活动, 符合癫痫强直痉挛性发作诊断标准, 改用抗生素后观察 3 wk, 脑电图恢复正常, 说明本次癫痫发作与左氧氟沙星有关。

左氧氟沙星注射液属第三代喹诺酮类药物, 为抑制细菌 DNA 旋转酶(细菌拓扑异构酶)的活性, 阻碍细菌 DNA 复制药物, 具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点, 在临床上应用广泛, 尤其在泌尿系感染患者。关于左氧氟沙星注射液不良反应<sup>[1]</sup>, 主要是消化道症状, 还有失眠、头晕、头痛等神经系统症状, 至于致癫痫作用报道不多。本例患者左氧氟沙星注射液引起癫痫的机制, 可能与左氧氟沙星喹诺酮类药物影响中枢神经递质有关, 加之患者年龄大、脑循环障碍等因素的影响。因此, 在临床工作中, 对老年脑循环障碍患者<sup>[2]</sup>, 特别是有癫痫病史患者应慎用喹诺酮类药物。

### 【参考文献】

- [1] 林苗, 朱珠. 新型抗癫痫药的安全性评价 [ J ]. 药物不良反应杂志, 2006, 2(8): 81 - 87.
- [2] 蓝崧, 江先娣. 急性脑血管病继发癫痫的临床研究 [ J ]. 临床医学, 2006, 4(26): 45 - 46.

收稿日期 2006-11-16; 接受日期 2006-12-16

作者简介 李红, 本科, 主治医师. Tel: (029) 84759287

编辑 袁天峰