

Ezrin 在肺癌中的表达及临床意义

兰岚 孙铁英 刘东戈 庞建欣 杨丽 杨纯正 熊冬生

【摘要】 背景与目的 Ezrin 蛋白为膜细胞骨架连接蛋白,近年来研究发现 ezrin 蛋白在多种肿瘤的发展、浸润和转移过程中扮演重要角色。本研究目的是探讨 ezrin 在肺癌组织及肺癌细胞系中的作用及其临床意义。方法 采用免疫组化二步法检测 75 例肺癌及 16 例正常肺组织标本中 ezrin 蛋白的表达,结合肺癌的临床病理特点进行分析。同时应用 RT-PCR 及激光扫描共聚焦显微镜检测肺癌细胞系的 ezrin 基因及蛋白水平的表达情况。结果 肺癌组织中 ezrin 的阳性表达率(77.3%)较正常肺组织(100%)有所降低,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。ezrin 表达下降与肺癌患者性别、年龄、肿瘤大小、病理类型、组织分化程度、临床分期等无关,与有无区域淋巴结及远处转移有关。另外,ezrin 表达在肺癌有从胞膜向胞浆移位倾向,这与体外实验结果一致。结论 肺癌组织及肺癌细胞系中 ezrin 的表达下降,其从胞膜向胞浆的移位可能参与肺癌的发生发展。

【关键词】 肺肿瘤 Ezrin 肿瘤转移

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2008.01.016

Expression of ezrin in human lung carcinoma and its clinicopathologic significance LAN Lan* SUN Tieying, LIU Dongge, PANG Jianxin, YANG Li, YANG Chunzheng, XIONG Dongsheng. *Department of Graduate School, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SUN Tieying, E-mail: suntieying3@hotmail.com

【Abstract】 Background and objective Metastasis is the main cause of cancer related mortality, and identification of genes involved in tumor metastasis is important for effective therapies. The membrane cytoskeletal crosslinker participated in several functions including cell adhesion, motility and cell survival, and there is increasing evidence that it regulates tumor progression. However, the role played by ezrin in lung cancer metastasis has not been clearly delineated. The aims of this study are to investigate the ezrin expression pattern in human lung carcinoma and the correlation with clinicopathologic characteristics. Methods Ezrin expression was detected by two-step immunohistochemical staining technique in tumor tissues from 75 lung cancer cases and in normal lung tissues from 16 cases with benign disease and analyzed by the lung cancer clinicopathologic characteristics. The gene and protein level expression of Ezrin in lung cancer cell lines was also detected by Confocal Laser Scanning Microscope (CLSM) and RT-PCR. Results The positive incidence of ezrin expression (77.3%) was significantly lower in lung cancer tissues than that in normal tissues (100%) ($P<0.05$), and the down-regulated of ezrin expression was significantly correlated with lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$) and was not correlated with gender, age, tumor size, pathological type, the degree of differentiation of tissue and clinical stage. Otherwise, the subcellular redistribution of ezrin from cell membrane to cell plasma was significantly correlated with lymph node metastasis ($P<0.05$), in consistence with in vitro experimental result. High metastasis cell line BE1 had the lowest expression of ezrin under CLSM, similar to RT-PCR, and ezrin was mainly located in cell plasma under CLSM. Conclusion Ezrin expression is down-regulated in lung cancer tissue and lung cancer cell line, and the locational change from cell membrane to cell plasma may be associated with the oncogenesis and development of lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms Ezrin Neoplasm metastasis

转移是恶性肿瘤患者死亡的主要原因,大约 90% 的恶性肿瘤患者死于转移^[1]。肿瘤转移是基因调控下的多阶段、多因素、多步骤过程,发现并证实与肿瘤转移高度相关的基因,已成为肿瘤转移机制研究领域的热点。识别这些基因不但使我们深入了解肿瘤转移的机制,更重要的是这些基因及其产物有可能成为抗肿瘤转移的靶点或观察肿瘤患者预后、转移的指标。

Ezrin 蛋白为膜细胞骨架连接蛋白,就是将细胞膜蛋白与肌动蛋白细胞骨架连接起来的桥接蛋白。这种连接,不但是结构上的,而且是功能上的。根据以往研究,ezrin 常聚集于富含 actin 的细胞表面结构如微绒毛、膜皱褶及突起处,可以通过其亚细胞定位的改变,调节皮质细胞骨架,以控制细胞形态,参与细胞间及细胞与基质之间的黏附,信号传导和细胞运动^[2,3]。此外,ezrin 表达水平的改变也与肿瘤发生及恶性细胞的移动、侵袭行为有关^[4-6]。已有研究发现,多种肿瘤都有 ezrin 的突变和表达异常,但其在肺癌如何改变目前报道较少。我们利用细胞培养及免疫组化技术,研究 ezrin 在肺癌细胞系及肺癌组织中的表达,探讨其对于肺癌发生发展的临床意义。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 研究对象 75 例原发性支气管肺癌标本均取自北京医院 2000 年 1 月至 2001 年 12 月间手术切除标本存档蜡块。其中男性 44 例,女性 31 例。年龄 39~80 岁,平均年龄 58.9 岁。全部病例术前均未作化疗或放疗。另取同期手术切除的良性肺病远离病灶 2 cm 的正常肺组织 16 例(肺大疱 3 例,炎性假瘤 3 例,机化性肺炎 1 例,结核 3 例,支气管扩张 2 例,错构瘤 3 例,肺囊肿 1 例)作对照。按照 AJCC 和 UICC 分期委员会 1997 年公布修订的分期标准,Ⅰ期 28 例,Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 8 例;鳞癌 26 例,腺癌 37 例,腺鳞癌 2 例,小细胞癌 10 例;根据有无淋巴结转移分为淋巴结转移阳性组 29 例,阴性组 46 例。术后病理均经北京医院病理科诊断证实。

1.1.2 肺癌细胞系 本研究选取遗传背景相同、转移潜能不同的 3 株肺癌细胞系:肺巨细胞癌细胞系母系 PG、高转移肺巨细胞癌细胞系 BE₁、低转移肺巨细胞癌细胞系 PG-LH₁(均购自北京大学医学部病理科);正常支气管上皮细胞系 HBE(购自武汉大学细胞库)。

1.1.3 主要试剂 小鼠抗人 ezrin 单克隆抗体购自 Labvision 公司; 二步法免疫组化检测试剂盒, DAB 显色试剂盒及 FITC 标记山羊抗小鼠 IgG 购自北京中杉

金桥生物技术有限公司; Trizol 试剂为 invitrogen 公司产品; 反转录试剂盒及 PCR 试剂盒为 Promeger 公司产品; 引物合成由赛百盛公司完成; RPMI 1640 培养基为 Gibco 产品; 胎牛血清为中国医学科学院血研所生产。

1.2 方 法

1.2.1 免疫组化染色 采用二步法, 具体步骤按 Envision 两步法进行。以 PBS 替代一抗作阴性对照, 用已知的乳腺癌阳性切片作阳性对照。枸橼酸盐缓冲液 (pH 6.0) 微波抗原修复。一抗稀释度 1:200, 4℃ 冰箱过夜。DAB 室温下显色 1min, 苏木素复染 2 min, 脱水、透明、封片。用光学显微镜观察免疫组织化学染色的切片, 进行半定量评估, 无论胞膜染色还是胞浆染色均认为阳性。参考 Mathew 等的分级标准^[7], 无阳性细胞者或 <5% 细胞着色为阴性 (-), <50% 细胞着黄色或者 <30% 细胞着棕黄色者为阳性 (+), >50% 细胞着黄色或者 >30% 细胞着棕黄色者为强阳性 (++)。

1.2.2 细胞培养 所有细胞均采用含 105% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液。在 37℃、5% CO₂ 条件, 湿度恒定的培养箱内培养。

1.2.3 Ezrin 蛋白荧光强度测量 收获对数生长期的细胞(细胞数约为 3×10⁴ 个), 种于共聚焦专用瓶皿内贴壁生长 24 h, PBS 洗涤 2 遍; 用 4% 多聚甲醛固定 30 min; 0.1% Triton-100 处理 10 min, 鼠抗人 ezrin 单抗, 湿盒内 37℃ 孵育 2 h; 加 FITC 标记二抗, 湿盒内 37℃ 孵育 1 h, DAPI 染核 5 min。滴加 PBS 防止干片, 直接在激光扫描共聚焦显微镜下观察并拍照。阳性对照和阴性对照的设置同免疫组化试验。

1.2.4 逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 收获对数生长期的细胞(细胞数约为 2×10⁶ 个), 按 Trizol 试剂说明书常规提取总 RNA, 经紫外分光光度计定量 RNA 浓度和纯度。取 0.5g RNA 产物, 按试剂盒说明进行逆转录。取 2μl 逆转录产物, 内参选用 β-actin。PCR 反应条件: 95℃ 预变性 5 min, 94℃ 1 min, 62℃ 40 s, 72℃ 40 s, 30 个循环, 最后 72℃ 延伸 10 min, 2% 琼脂糖凝胶电泳 (80 V, 40 min) 检测扩增结果。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 10.0 软件作统计学处理。染色阳性及强阳性合并为染色阳性组, 与染色阴性组比较。计数资料用率表示, 免疫组织化学染色结果与临床病理参数的关系采用 χ² 检验。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 免疫组化染色结果

2.1.1 Ezrin 在正常肺组织与肺癌组织中的表达(图 1)

Ezrin 蛋白在正常肺组织中阳性表达率为 100% (16/16), 在肺癌组织中阳性表达率为 77.3% (58/75), 二者比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.460, P=0.036$); 正常肺组织中胞浆表达占 6.3% (1/16), 肺癌组织中胞浆表达占 39.6% (23/58), 二者比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.386, P=0.014$); 另外肺癌组织中淋巴结转移阳性组,

胞浆表达占 61.1% (11/18), 同淋巴结转移阴性组占 30% 相比 (12/40) 差异亦具有统计学意义 ($\chi^2=5.021, P=0.041$) (表 1)。

2.1.2 Ezrin 表达与肺癌临床病理特征的关系

Ezrin 蛋白表达水平与肺癌患者年龄、性别、吸烟、原发肿瘤大小、病理类型、分化程度等均无关, 与有无

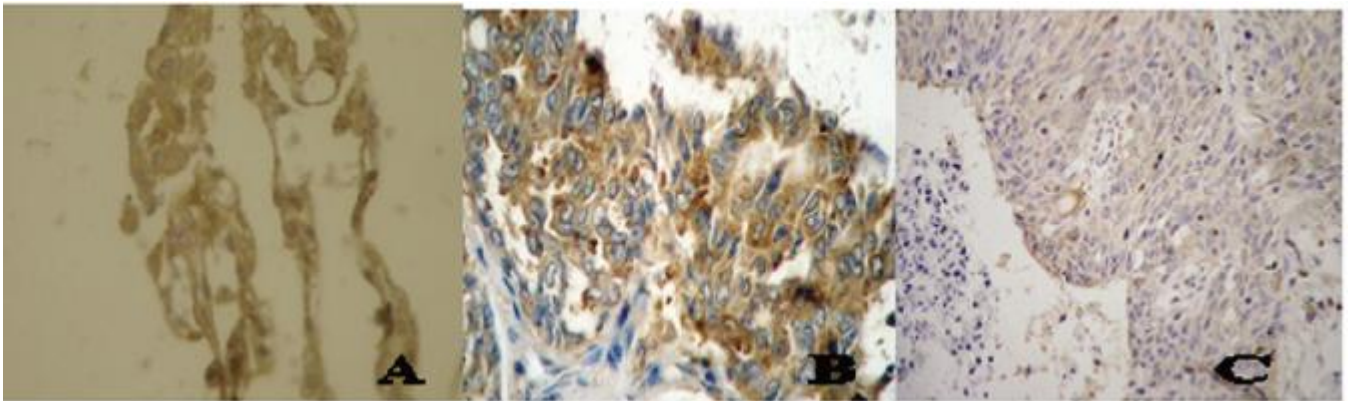


图 1 免疫组化方法检测 Ezrin 蛋白表达

Fig1 Expression of ezrin in lung cancer tissues and in normal lung tissues examined by immunohistochemical staining

A: Ezrin locates in both cell membrane and cell plasma in normal lung tissues ;B:Ezrin in cell plasma in lung cancer tissues; C:Negative expression of ezrin in lung cancer tissues.(original magnification $\times 400$)

表 1 肺癌组织与正常肺组织 ezrin 蛋白表达的比较

Tab1 Comparison of ezrin expression between in lung cancer tissues and in lung normal tissues

Tissues	n	ezrin		χ^2 value	P value	n	ezrin location			χ^2 value	P value
		negtive	positive				plasma	membrane	plasma		
Normal lung	16	0(0%)	16(100%)	4.460	0.036	16	1(6.3%)	15(93.7%)	6.386	0.014	
Lung cancer	75	17(22.7%)	58(77.3%)			58	23(39.6%)	35(60.4%)			
Lymph node metastasis	46	6(13.0%)	40(87.0%)	6.285	0.022	40	12(30%)	28(70%)	5.021	0.041	
None lymph node metastasis	29	11(37.9%)	18(62.1%)			18	11(61.1%)	7(38.9%)			

区域淋巴结转移及远处转移有关(表 2)。

2.2 Ezrin 蛋白的激光扫描共聚焦显微镜结果

激光扫描共聚焦显微镜结果显示, 细胞系 FITC 标记的 ezrin 呈绿色颗粒, DAPI 染核为蓝色颗粒。正常支气管上皮细胞系 HBE ezrin 表达于胞膜。遗传背景相同的三株肺癌细胞系均表达 ezrin 蛋白, 在低转移细胞系 PG-LH₇ ezrin 表达最高, 胞膜、胞浆均有表达; 而在高转移细胞系 BE₁ ezrin 表达最低, 且只表达于胞浆(图 2)。

2.3 RT-PCR 检测细胞系 mRNA 的表达差异

HBE, BE₁, PG, PG-LH₇ 4 株细胞均有 ezrin 基因表达。ezrin mRNA 在正常支气管上皮细胞 HBE 表达最高。三株遗传背景相同的细胞系中 BE₁ 表达最低, PG-LH₇ 表达最高(图 3)。

3 讨论

我们的研究显示 ezrin 在肺癌细胞系及肺癌组织中的表达均下调, 且存在 ezrin 亚细胞定位的改变。从免疫组化结果看, ezrin 蛋白在肺癌特别是有淋巴结转移组表达下降; 肺癌组织 ezrin 蛋白的胞浆表达较正常肺组织多见, 且有淋巴结转移组胞浆表达阳性率高于无转移组。这与我们在细胞系的研究结果一致。我们利用激光扫描共聚焦显微镜检测 4 株细胞系 ezrin 表达, 结果显示 ezrin 在正常支气管上皮细胞表达在胞膜; 在遗传背景相同、转移潜能不同的 3 株肺癌细胞系中, 低转移细胞系 PG-LH₇ 胞膜、胞浆均有表达, 且表达量最高; 而高转移细胞系 BE₁ 仅表达于胞浆且表达量最低。此外, RT-PCR 的研究结果也表明, ezrin 基因表达水平在高转

表 2 ezrin 蛋白表达与临床病理特征的关系

Tab2 Relationship between the expression of ezrin and its clinicopathologic significance in human lung carcinoma

Clinicopathologic characteristics	n	Ezrin expression			χ^2 value	P value
		-	+	++		
Age(years)					2.346	0.166
≤60	32	10(31.3%)	6(18.7%)	16(50.0%)		
>60	43	7(16.3%)	8(18.6%)	28(65.1%)		
Gender					0.038	1.000
Man	50	11(22.0%)	6(12.0%)	33(66.0%)		
Woman	25	6(24.0%)	8(32.0%)	11(44.0%)		
Smoking					0.020	1.000
Yes	3	10(23.3%)	7(16.3%)	26(60.4%)		
No	32	7(21.9%)	7(21.9%)	18(56.2%)		
Tumor size					0.653	0.572
≤3cm	29	8(27.6%)	4(13.8%)	17(58.6%)		
>3cm	46	9(19.6%)	10(21.7%)	27(58.7%)		
Histology					3.934	0.066
Adenocarcinoma	37	5(13.5%)	9(24.3%)	23(62.2%)		
Squamous carcinoma	26	9(34.6%)	5(19.2%)	12(46.2%)		
Adenosquamous carcinoma	2	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100%)		
Small cell lung carcinoma	10	3(30.0%)	0(0.0%)	7(70.0%)		
Differentiation					2.080	0.326
High	8	0(0.0%)	2(25.0%)	6(75.0%)		
Moderate	47	10(21.3%)	11(23.4%)	26(55.3%)		
Low	11	4(36.4%)	1(9.0%)	6(54.6%)		
None	9	3(33.3%)	0(0.0%)	6(66.7%)		
T status					0.000	1.000
T1	25	7(28.0%)	4(16.0%)	14(56.0%)		
T2	32	9(28.1%)	3(9.4%)	20(62.5%)		
T3	14	1(7.1%)	6(42.9%)	7(50.5%)		
T4	4	0(0.0%)	1(25.0%)	3(75.0%)		
N status					6.720	0.018
N0	46	6(13.0%)	9(19.6%)	31(67.4%)		
N1	19	8(42.1%)	3(15.8%)	8(42.1%)		
N2	9	2(22.2%)	2(22.2%)	5(55.6%)		
N3	1	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
M Status					8.106	0.013
M0	67	12(17.9%)	11(16.4%)	44(65.7%)		
M1	8	5(62.5%)	3(37.5%)	0(0.0%)		
pTNM stage						
I	28	3(10.7%)	3(10.7%)	22(78.6%)	1.843	0.272
II	24	6(25.0%)	4(16.7%)	14(58.3%)		
III	15	3(20.0%)	4(26.7%)	8(53.3%)	9.654	0.006
IV	8	5(62.5%)	3(37.5%)	0(0.0%)		
Lymph node metastas					6.285	0.022
Yes	29	11(37.9%)	5(17.2%)	13(44.8%)		
No	46	6(13.0%)	9(19.6%)	31(67.4%)		

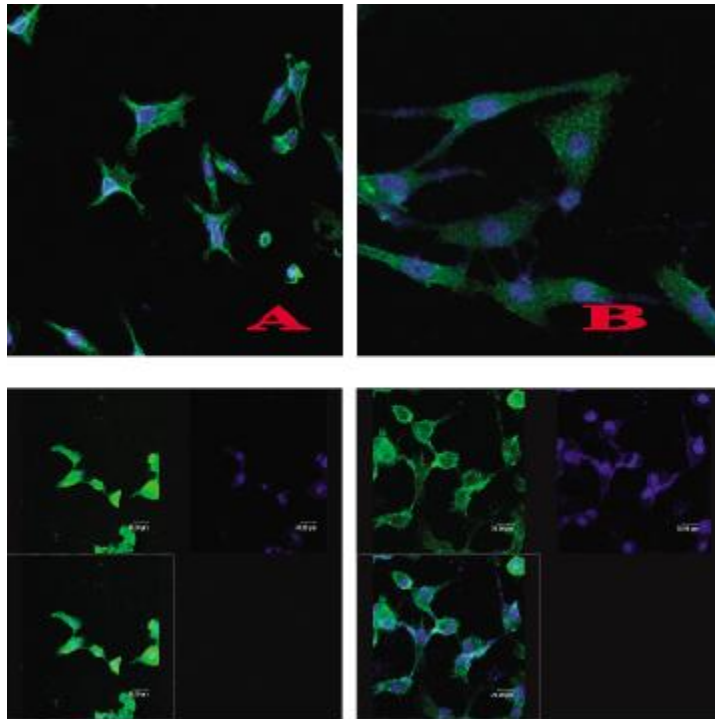


图 2 免疫荧光共聚焦显微镜检测各细胞系 Ezrin 蛋白的表达

Fig2 Expression of ezrin in lung cancer cell lines and in human bronchial epithelium(HBE) cell line examined by Confocal Laser Scanning Microscope (CLSM)

A:Ezrin locates in cell membrane in HBE cell line; B:The lowest expression of ezrin only locating in cell plasma in high metastasis cell line BE1; C:The highest expression of ezrin locating in both cell plasma and cell membrane in low metastasis cell line PG-LH7; D: Ezrin expression in the parental PG cell line

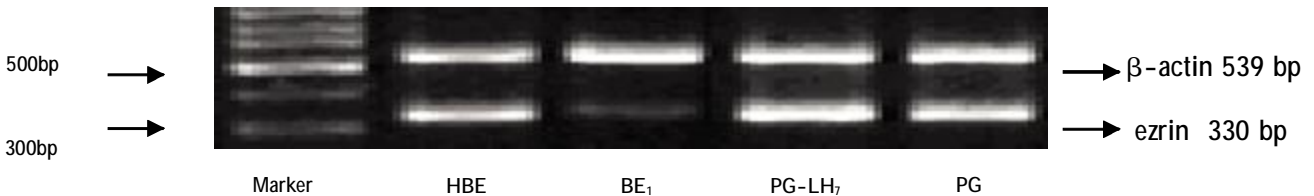


图 3 RT-PCR 法检测各细胞系 ezrin mRNA 的表达

Fig3 Expression of ezrin in lung cancer cell lines and in human bronchial epithelium(HBE) cell line examined by RT-PCR

移细胞系下调。这表明 ezrin 表达下调及其从胞膜到胞浆的移位,在肺癌发生、发展中可能发挥重要作用。

Ezrin 蛋白为膜细胞骨架连接蛋白,主要参与上皮细胞中细胞骨架与胞膜之间的连接,具有维持细胞形态和运动、连接黏附分子及调节信号转导等功能。近年来研究发现 ezrin 蛋白在肿瘤细胞转移过程中扮演重要角色,其通过调节黏附分子和信号转导等途径,参与细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用,从而在肿瘤发展、浸润和转移过程中起着重要作用。Hiscox 等^[5]研究发现 ezrin 蛋白表达于细胞有丝分裂时产生的分裂面的皱折中。正是在这些地方,细胞骨架被细胞与细胞间及细胞和基质间的黏附分子修饰而产生重建,这进一步说明了 ezrin 蛋白在细胞形态及细胞连接中的调

节作用。Ezrin 蛋白以两种形式存在:一种是非活性状态,其自身的 N 端和 C 端相互作用而使蛋白发生折叠;另一种是活性状态,其 N 端和 C 端分离,两端得以分别同胞膜和细胞骨架发生作用。Ezrin 蛋白通过磷酸化激活后,分子结构发生变化,蛋白质伸展开来,暴露出被掩盖的与肌动蛋白及膜结合位点,参与调节肌动蛋白依赖的多种细胞功能^[8]。当活化的 ezrin 蛋白去磷酸化后,仍可恢复原来的折叠状态,结合位点随之失活。失活使得与特异的膜表面部位连接的 ezrin 蛋白的数量得以调控。Ezrin 蛋白分子在不同的细胞中有不同的变异结构,起着不同的生理功能。

关于 ezrin 在肿瘤侵袭转移中的作用目前有两种不同意见。一种意见认为,ezrin 在肿瘤细胞下调,在肿

瘤侵袭转移过程中起抑制作用。抑制其表达导致细胞间黏附力下降,细胞移动侵袭能力增强。已有证实在卵巢浆液性癌、肺癌中 ezrin 蛋白表达的丢失提示着预后差^[2,3]。另一种观点认为,ezrin 为肿瘤侵袭转移的促进因素,在多种侵袭性癌组织中高表达,参与肿瘤细胞侵袭与转移^[6,9-11]。我们的研究表明,ezrin 在肺癌中表达下调,且存在从胞膜到胞浆的移位,与 Tokunou 等^[2]研究结果一致。他们对 10 例早期支气管肺泡细胞癌,16 例侵袭性肺腺癌及 9 例非肿瘤肺组织采用实时定量 RT-PCR 及免疫组化方法,在基因及蛋白水平证实了 ezrin 的表达下调,ezrin 在非肿瘤部位的支气管与肺泡上皮细胞表达于极性表面,而在失去正常结构的肿瘤细胞大多弥散表达于胞浆。最近 Zeng H 等^[12]在食管鳞状细胞癌(ESCC)的研究中也表明,ezrin 的基因、蛋白水平均较正常组织下调。另外他们比较了从正常食道粘膜到侵袭性食道癌的进展过程中 ezrin 的表达部位,结果也显示有从胞膜向胞浆移位的趋势。Benjamin Bruce 等^[13]采用组织微阵免疫组化技术对 5000 多例人类肿瘤和相应正常组织的 ezrin 蛋白表达进行研究,结果显示 ezrin 在各种肿瘤组织及相应正常组织均有不同程度表达。在肉瘤组织比癌组织表达高。在肉瘤组织其高表达与组织高分级相关,在乳腺癌其低表达与不良预后相关。他们对 82 例肺癌组织的研究表明,ezrin 较正常组织低表达,但差别无意义,且未发现其表达与临床特点相关。由于几乎所有标本 ezrin 表达均为弥散性胞浆和胞膜着色,故 Benjamin Bruce 等未进行定位分析。与多数研究相同,我们的结果显示 ezrin 表达下降与区域性淋巴结转移和远处转移有关。

目前 ezrin 下调的机制仍不清楚,除可部分用相应的 mRNA 水平解释外,已有研究表明 ezrin 参与 CD95 介导的凋亡及 T 细胞的分化,ezrin 表达下降,导致 CD95 介导的凋亡下降以及 T 细胞低水平分化,因此肿瘤细胞获得免疫耐受及永生性。Zeng H 等^[12]研究证实 ezrin 表达下调伴随着高度增生趋势,但有关其上游调节因素还需进一步研究。

关于 ezrin 重新定位的机制,可能与 ezrin 蛋白构像变化有关。近年来有研究表明,ezrin 在细胞中以活化或失活两种状态存在。活化形式参与膜分子间相互作用,失活型 ezrin 处于休眠状态,存在于胞浆中^[14]。据此,由我们的实验可以得出,ezrin 在正常肺组织可能以活化状态存在,而在肺癌组织可能以沉默状态存在。Hiscox 等^[9]在结肠癌细胞株体外培养发现,ezrin 蛋白的丧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,与基质黏附性增加,侵袭力增强。同时进一步发现,ezrin 蛋白可以通过其亚细胞定位的改变,调节皮质细胞骨

架,以控制细胞形态。因此在肿瘤进展过程中可能会发生 ezrin 从膜到浆的移位,后者可能与肿瘤细胞的转移潜力密切相关。在正常的肠黏膜细胞中,ezrin 蛋白表达于胞膜,而在肿瘤细胞中则表达于胞浆中。但也有研究发现^[9],在子宫内膜的腺癌细胞中 ezrin 蛋白水平显著增高,定位于胞膜和胞浆中,而在正常及增生的细胞中 ezrin 蛋白仅在胞浆中表达。由此推测,ezrin 蛋白在肿瘤的发生及发展过程中发挥着不同的作用,尤其是 ezrin 蛋白的亚细胞定位的改变在肿瘤的转移中尤为重要。

目前可以肯定的是,ezrin 在促进肿瘤转移方面存在着复杂的多种作用机制,ezrin 极有可能是通过多种途径增强肿瘤侵袭、转移能力的。从临床应用角度,我们目前开展的研究初步揭示了 ezrin 表达水平及部位与肺癌发生发展之间的关系。今后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转移的分子标志物。同时,通过对 ezrin 及其上游调控因子的进一步深入研究,将有助于证实 ezrin 在肿瘤发生发展中的确切作用机制,找到有效治疗肿瘤转移的生物靶点,从而有效的控制肿瘤转移。

致谢 感谢南开大学医学院流行病学教研室崔仁哲老师在数据统计分析中给予的技术支持和指导。

参 考 文 献

- 1 Cavallaro U, Christofori G. Multitasking in tumor progression : signaling function of cell adhesion molecules. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014: 58-66.
- 2 Tokunou M, Niki T, Saitoh Y. Altered expression of the ERM proteins in lung adenocarcinoma. *Lab Invest*, 2000, 8 (11): 1643-1650.
- 3 Moilanen J, Lassus H, Leminen A, et al. Ezrin immunoreactivity in relation to survival in serous ovarian carcinoma patients. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(2): 273-281.
- 4 GUAN XQ, WANG CJ, LI YY. Effects of ezrin on differentiation and adhesion of hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng*, 2002, 21(3): 281-284. [管小琴, 王朝杰, 李圆圆. Ezrin 对肝细胞癌分化及粘附作用的影响. *癌症*, 2002, 21(3): 281-284.]
- 5 Hiscox S, Jiang WG. Ezrin regulates cell-cell and cell-matrix adhesion, a possible role with E-cadherin/beta-catenin. *J Cell Sci*, 1999, 112(pt 18): 3081-3090.
- 6 Elliott BE, Meens JA, SenGupta SK, et al. The membrane cytoskeletal crosslinker ezrin is required for metastasis of breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res*, 2005, 7 (3): R365-R373.
- 7 Mathew J, Hines J E, Obafunwa JO, et al. CD44 is expressed in hepatocellular carcinoma showing vascular invasion. *J Pathol*, 1996, 179 (1): 74-79.
- 8 Laclef C, Hamard G, Demignon J, et al. Altered myogenesis in six1-deficient mice. *Development*, 2003, 130(10): 2239-2252.
- 9 Weng WH, Ahlén J, Åström K, et al. Prognostic impact of immunohistochemical expression of ezrin in highly malignant soft

- tissue sarcomas. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6198-6204.
- 10 Ilmonen S, Vaheri A, Asko-Seljavaara S, et al. Ezrin in primary cutaneous melanoma. Mod Pathol, 2005, 18(4): 503-510.
- 11 Tynninen O, Carpen O, Jaaskelainen J, et al. Ezrin expression in tissue microarray of primary and recurrent gliomas. Neuropathol App. I Neurobiol, 2004, 30(5): 472-477.
- 12 Zeng H, Xu L, Xiao D, et al. Altered expression of ezrin in esophageal squamous cell carcinoma. J Histochem Cytochem, 2006, 54(8): 889-896.
- 13 Bruce B, Khanna G, Ren L, et al. Expression of the cytoskeleton linker protein ezrin in human cancers. Clin Exp Metastasis, 2007; 24(2): 69-78.
- 14 Louvet-Vallée S. ERM proteins: from cellular architecture to cell signaling. Biol Cell, 2000, 92(5): 305-316.

(收稿:2007-08-29 修回:2007-09-19)

(本文编辑 李博)

· 启事 ·

根据中国科学技术信息研究所 2007 年版《中国科技期刊》引证报告(核心版)2006 肿瘤学类期刊影响因子排序表如下(前 10 名):

代码	期刊名称	影响因子		
		数值	学科排名	离均差率
G179	中华肿瘤杂志	1.217	1	1.93
G251	中华放射肿瘤学杂志	1.047	2	1.52
G011	癌症	0.778	3	0.87
G320	中国肺癌杂志	0.507	4	0.22
G184	肿瘤	0.429	5	0.03
G133	中国肿瘤临床	0.412	6	-0.01
G538	中国癌症杂志	0.410	7	-0.01
Q910	临床肿瘤学杂志	0.366	8	-0.12
G549	癌变·畸变·突变	0.329	9	-0.21
G857	中国骨肿瘤骨病	0.289	10	-0.30

经本刊主办单位中国抗癌协会、中国防痨协会研究决定,并报请国家新闻出版总署批准(新出报刊[2007]255号文),《中国肺癌杂志》办刊地自 2007 年第 4 期开始变更为天津市;原刊号 CN51-1597/R 注销,新编国内统一连续出版物刊号为 CN12-1395/R;新的编辑部地址为:天津市和平区南京路 228 号 天津医科大学总医院图书馆;邮政编码:300020。联系电话:022-27219219。

本刊的办刊宗旨、办刊原则、指导思想均不变。邮发代号为 6-230。感谢广大读者和作者长期以来对本刊的支持和厚爱,并希望继续得到广大读者和作者的支持。来稿请直接寄天津医科大学总医院图书馆《中国肺癌杂志》编辑部。E-mail 投稿邮箱为 cnlungca@yahoo.com.cn。

特此公告

《中国肺癌杂志》编辑部
2008 年 1 月 18 日