

# 胃癌组织中埃兹蛋白的表达及临床意义的 Meta 分析\*

张继旺, 周 丽<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属永川医院, 重庆 402160)

**摘要:**目的 系统评价胃癌组织中埃兹蛋白(Ezrin)的表达水平及其与临床病理特征的关系。方法 计算机检索 PubMed、EmBase、Cochrane Library、知网数据库、维普数据库、万方数据库等,查找国内外公开发表的关于胃癌组织中 Ezrin 蛋白的表达及其与临床病理特征关系的病例对照研究。按纳入和排除标准筛选文献,提取数据后,应用 RevMan5.3 软件进行统计分析。结果 最终纳入 14 个研究,其中胃癌组 1 388 例,对照组 394 例。Meta 分析结果显示,Ezrin 蛋白在胃癌组和对照组[OR=9.35,95%CI(6.94,12.59),P<0.001]、临床分期 I~II 期组与 III~IV 期组[OR=0.18,95%CI(0.08,0.42),P<0.001]、淋巴结转移组和无淋巴结转移组[OR=10.27,95%CI(7.69,13.72),P<0.001]、浆膜内浸润组和浆膜及浆膜外浸润组[OR=0.28,95%CI(0.20,0.39),P<0.001]表达差异均有统计学意义。但在高、中分化组和低分化组[OR=0.59,95%CI(0.34,1.03),P=0.06]表达差异无统计学意义。结论 Ezrin 蛋白在胃癌组织中高表达,高表达的 Ezrin 蛋白与胃癌的侵袭、转移有关。

**关键词:**埃兹蛋白; 胃癌; Meta 分析; 病例对照研究

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0758-04

## Expression and clinical significance of Ezrin in tissues of gastric cancer: a Meta-analysis\*

ZHANG Jiwang, ZHOU Li<sup>△</sup>

(Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402106, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinic pathological significance of Ezrin protein in gastric cancer with a systematic review. **Methods** Systematic and comprehensive literatures were searched in PubMed, EmBase, Cochrane Library, CNKI, VIP and WanFang databases to retrieve case-control studies published in foreign and domestic areas on the studies of Ezrin and gastric cancer and its clinical pathologic features. According to the inclusion and exclusion criteria, two researchers independently screened literatures, extracted the data. And then, Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results** Totally 14 studies were selected for this Meta-analysis, including 1 388 gastric cancer cases and 394 normal controls. The results of Meta-analysis showed that there were significant differences in positive rate of Ezrin expression between gastric cancer tissues and normal gastric tissues [OR=9.35,95%CI(6.94,12.59),P<0.001], clinical stages I to II and III to IV [OR=0.18,95%CI(0.08,0.42),P<0.001], lymph node metastasis and non-lymph node metastasis [OR=10.27,95%CI(7.69,13.72),P<0.001], within the serosal layer and serosal layer outside [OR=0.28,95%CI(0.20,0.39),P<0.001]. No significant difference was found between high moderate and low differentiated tissues [OR=0.59,95%CI(0.34,1.03),P=0.06]. **Conclusion** Expression of Ezrin in gastric cancer is high. High expression of Ezrin may play an important role in metastasis of gastric cancer.

**Key words:** Ezrin; gastric cancer; Meta-analysis; case-control study

胃癌的致死率高居癌症相关病死率的第 2 位,是全球第 4 大癌症<sup>[1-2]</sup>。尽管随着医疗卫生技术的发展,早期胃癌检出率有所提高,但是仍有 70% 的患者检出时就为中晚期胃癌。胃癌的发生率和病死率仍然在上升<sup>[3]</sup>。胃癌复发和死亡的主要原因是其具有转移的能力,因此研究肿瘤发生、发展时的标志物,早期发现并治疗是改善胃癌患者预后,降低病死率的重

要手段。埃兹蛋白(Ezrin)是一种位于细胞膜和细胞骨架间的链接蛋白,是 Ezrin-根蛋白-膜突蛋白(EMR)家族成员之一。有研究表明,Ezrin 在肿瘤细胞运动、黏附、侵袭中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。目前,国内外关于胃癌与 Ezrin 关系的研究较多,但质量参差不齐,研究结果也存在较大差异。因此,本研究用 Meta 分析的方法对国内外有关 Ezrin 与胃癌关系的研究进

\* 基金项目:重庆医科大学附属永川医院科研基金一般项目(YJLCX201621)。

作者简介:张继旺,男,技师,主要从事肿瘤标志物方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:727108517@qq.com。

行系统地分析,旨在增加研究的样本量,得出较为可信的研究结论,为胃癌的早期诊断和治疗提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)国内外公开发表关于 Ezrin 与胃癌及其临床病理特征相关性的病例对照研究文献。(2)文献能够提供完整的原始数据。(3)研究对象为经病理诊断(金标准)确诊的胃癌患者,检查前未经放疗或化疗;对照组为癌旁正常组织。(4)各研究检测 Ezrin 方法均为链菌素亲生物素-过氧化物酶免疫组织化学法(sp 法)并且运用细胞数得分或强度得分来判断表达结果。(5)语种限定为中、英文。排除标准:(1)Ezrin 采用免疫组织化学 sp 法以外方法检测或阳性标准不一致者。(2)原始数据不全、重复、质量较差的文献。(3)综述、评论、会议摘要等无完整全文数据的文献。(4)研究对象为动物、细胞等非人类的文献。

## 1.2 检索策略

**1.2.1 检索数据库** 检索 PubMed、Cochrane Library、EmBase、万方数据库(WanFang Data)、知网数据库(CNKI)以及维普数据库(VIP),并辅以 Google 学术对未检索到的文献进行补充,检索时限均自建库至 2018 年 7 月 2 日。

**1.2.2 检索词** 中文检索词包括“埃兹蛋白”“Ezrin”“胃癌”“胃肿瘤”。英文检索词包括“Ezrin”“stomach cancer”“stomach neoplasm”“gastric cancer”“gastric neoplasm”。

**1.3 文献筛选和资料提取** 由两名研究者根据制订的纳入、排除标准对检索到的文献进行筛选,并对最后纳入的文献进行资料的提取,提取的部分包括文题、作者姓名、发表年限、原始文献出处、纳入病例的一般情况、胃癌组及对照组 Ezrin 表达情况、淋巴结转移、临床分期、分化程度等。

**1.4 文献质量评价** 两名研究者分别根据 Cochrane 协作网推荐的纽斯尔-渥太华量表(NOS)评分量表对纳入文献进行评分<sup>[5]</sup>,如遇分歧经讨论或向专家咨询解决。该条目共 9 项,每满足一项为 1 分,0~4 分为低质量研究,5~9 分为高质量研究。

**1.5 统计学处理** 采用 RevMan5.3 软件对纳入研究结果进行统计分析。首先,采用  $\chi^2$  检验对各纳入文献效应量进行异质性分析,若  $I^2 \leq 50\%$ ,代表各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;若  $I^2 > 50\%$ ,代表各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。采用漏斗图检测纳入文献是否存在发表偏倚。Meta 分析的检验水准为  $\alpha = 0.05$ ,结果以森林图呈现,并用 OR 值及其 95%CI 评价 Ezrin 与胃癌及其临床病理特征的关系。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 从各数据库共检索出文献 286

篇,经筛选最终纳入文献 14 篇,文献筛选过程及结果如图 1 所示。

**2.2 纳入文献的基本特征和质量评价** 纳入文献共 14 篇,其中中文 11 篇,英文 3 篇。纳入文献基本特征见表 1,NOS 评分结果见表 2。

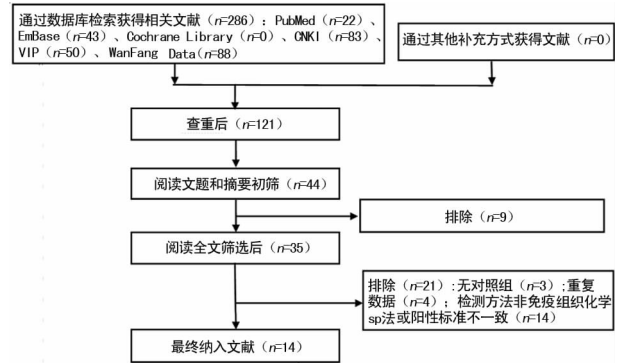


图 1 文献筛选及流程图

表 1 纳入研究基本特征(n)

纳入文献	胃癌组		对照组	
	n	Ezrin(+)	n	Ezrin(+)
LI 等 <sup>[6]</sup>	436	258	92	11
WEI 等 <sup>[7]</sup>	372	347	—	—
JIN 等 <sup>[8]</sup>	277	221	26	5
李莹杰等 <sup>[9]</sup>	50	43	25	7
李磊 <sup>[10]</sup>	45	33	—	—
徐丽等 <sup>[11]</sup>	121	100	39	15
刘晔等 <sup>[12]</sup>	73	61	12	5
马洪宇等 <sup>[13]</sup>	50	43	30	9
蒋志庆 <sup>[14]</sup>	57	49	23	12
李国芳等 <sup>[15]</sup>	40	22	10	0
任庆华 <sup>[16]</sup>	84	71	84	52
程翌等 <sup>[17]</sup>	58	37	20	5
许柯 <sup>[18]</sup>	59	33	21	1
史荣亮等 <sup>[19]</sup>	90	84	12	0

注:—表示该项无数据

## 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 胃癌组和对照组 Ezrin 表达情况** 共 12 篇文献报道了胃癌组与对照组 Ezrin 表达情况,其中胃癌组 1 388 例,对照组 394 例。各研究间异质性尚在接受范围内( $I^2 = 45\%$ ,  $P = 0.05$ ),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,胃癌组 Ezrin 水平高于对照组,差异有统计学意义 [ $OR = 9.35, 95\%CI (6.94, 12.59), P < 0.001$ ]。

**2.3.2 不同分化程度 Ezrin 表达情况** 共 11 篇文献报道了不同分化程度 Ezrin 的表达情况,其中高、中分化组 806 例,低分化组 692 例。各研究间异质性较大( $I^2 = 67\%$ ,  $P = 0.0006$ ),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,两组间 Ezrin 表达差异无统计学意

义[OR=0.59,95%CI(0.34,1.03),P=0.06]。

**2.3.3 不同临床分期 Ezrin 表达情况** 共 10 篇文献报道了胃癌不同分期 Ezrin 的表达情况,其中 I~II 期组 637 例,III~IV 期组 659 例,各研究间异质性较大( $I^2=78\%$ , $P<0.001$ ),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,III~IV 期组 Ezrin 水平高于 I~II 期组,差异有统计学意义[OR=0.18,95%CI(0.08,0.42), $P<0.001$ ]。

**2.3.4 伴淋巴结转移和无淋巴结转移 Ezrin 表达情况** 共 12 篇文献报道了胃癌淋巴结转移与 Ezrin 的表达情况,其中淋巴结转移组 798 例,无淋巴结转移组 545 例,各研究间异质性较小( $I^2=28\%$ , $P=0.17$ ),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,淋巴结转移组 Ezrin 水平高于无淋巴结转移组,差异

有统计学意义[OR=10.27,95%CI(7.69,13.72), $P<0.001$ ]。

**2.3.5 不同浸润深度 Ezrin 表达情况** 共 7 篇文献报道了胃癌不同浸润深度 Ezrin 的表达情况,其中浆膜内浸润组 340 例,浆膜及浆膜外浸润组 533 例,各研究间异质性较大( $I^2=72\%$ , $P=0.002$ ),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,两组间 Ezrin 表达差异有统计学意义[OR=0.28,95%CI(0.20,0.39), $P<0.001$ ]。

**2.3.6 发表偏倚分析** 运用 RevMan5.3 中漏斗图对包含胃癌组与对照组 Ezrin 表达情况的 12 篇文献进行发表偏倚的分析。所有点构成的不是上窄下宽的“漏斗”形,提示存在发表偏倚,对研究的异质性存在一定影响,见图 2。

表 2 纳入研究的方法学质量评价(分)

纳入文献	①	②	③	④	⑤-A	⑤-B	⑥	⑦	⑧	质量评分
LI 等 <sup>[6]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
WEI 等 <sup>[7]</sup>	1	1	1	0	1	0	1	1	0	6
JIN 等 <sup>[8]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
李莹杰等 <sup>[9]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
李磊 <sup>[10]</sup>	1	1	1	0	0	0	1	1	0	5
徐丽等 <sup>[11]</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
刘晔等 <sup>[12]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
马洪宇等 <sup>[13]</sup>	1	1	1	0	0	0	1	1	0	5
蒋志庆 <sup>[14]</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
李国芳等 <sup>[15]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
任庆华 <sup>[16]</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
程翌等 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
许柯 <sup>[18]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
史荣亮等 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6

注:①表示病例是独立的、经过验证的;②表示病例具有代表性;③表示应用一般人群对照;④表示对照组没有胃癌病史;⑤-A 表示匹配年龄因素;⑤-B 表示匹配其他干扰因素(如血亲关系等);⑥表示暴露的确定使用盲法或者有历史记录;⑦表示病例与对照的发现使用相同的方法;⑧表示病例和对照的无应答率相同

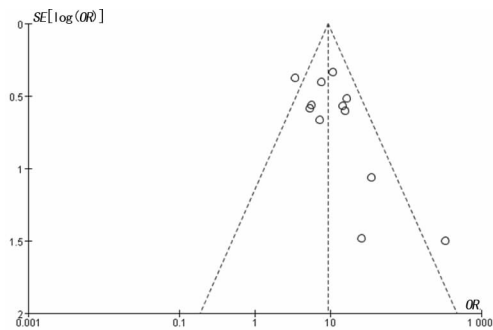


图 2 Ezrin 表达与胃癌关系的漏斗图

### 3 讨 论

人类 Ezrin 基因位于染色体 6q25.2-q26,其 mRNA 全长 3.166 kb,编码 585 个氨基酸,生理情况下,细胞中 Ezrin 可通过磷酸化激活参与调节肌动蛋白依

赖的细胞功能,启动相关信号转导通路而发挥生物学功能<sup>[20-21]</sup>。在肿瘤细胞转移过程中,Ezrin 通过高表达和 Rho 因子 GDP 解离抑制蛋白的丢失,导致正常细胞信号通路失衡,使肿瘤转移的信息放大,最终导致肿瘤的转移<sup>[22]</sup>。另外,Ezrin 可以激活 PI3-K 通路,Akt 作为磷脂酰肌醇(PI)的效应分子,其 N 端的 PH 区与 PI 结合,从而激活 Akt 以起到抑制细胞凋亡的作用<sup>[21]</sup>。

关于 Ezrin 表达与胃癌临床病理特征关系,许多研究结果尚有分歧。在胃癌组和对照组比较中,刘晔等<sup>[12]</sup>、史荣亮等<sup>[19]</sup>发现 Ezrin 在正常黏膜中低表达,但张俊会等<sup>[23]</sup>、王秋兰等<sup>[24]</sup>研究结果却显示 Ezrin 在正常黏膜中高表达,本研究结果提示 Ezrin 在胃癌组

中表达率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。在分化程度的研究中, 李磊<sup>[10]</sup>、李国芳等<sup>[15]</sup>认为 Ezrin 在低分化组高表达, 而张俊会等<sup>[23]</sup>、任庆华<sup>[16]</sup>的研究结果却显示 Ezrin 在高、中分化组高表达, 本研究结果显示 Ezrin 在高中分化组表达率与低分化组差异无统计学意义 ( $P = 0.06$ )。在 TNM 分期的研究中, 李莹杰等<sup>[9]</sup>、马洪宇等<sup>[13]</sup>认为胃癌 III ~ IV 期 Ezrin 水平要高于 I ~ II 期, 而徐丽等<sup>[11]</sup>的研究结果显示 Ezrin 水平在胃癌 III ~ IV 期和 I ~ II 期差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 本研究的结果显示胃癌 III ~ IV 期 Ezrin 水平要高于 I ~ II 期, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

本研究运用 Meta 分析的方法对研究问题和方法相似的 14 篇文献进行了综合分析, 胃癌组与对照组基线具有可比性, 各研究的代表性及可信性较好。结果显示, 胃癌组 Ezrin 阳性表达高于对照组, 同时 Ezrin 表达水平与胃癌患者的临床分期、浸润深度、淋巴结转移等均有关, 提示 Ezrin 可能在胃癌的发生和细胞分化过程中起着重要作用, 并对癌细胞淋巴结转移有促进作用。

本研究存在的局限性: (1) 尽管制订了完善的检索策略, 但仍有一些未发表的灰色文献无法获取; (2) 纳入的研究文献均来自于亚洲人群, 欧美国家研究相对较少, 另外语种限定为中、英文, 未对其他语言的研究进行分析研究; (3) 仅对单因素进行了研究, 未对其他胃癌因素进行分析研究。因此, 使用者在使用循证医学证据时应考虑存在的各种偏倚。

综上所述, 根据目前收集到的数据提示高表达的 Ezrin 可能在胃癌的侵袭转移过程中起到促进作用, 但尚需进一步开展更多设计严谨、样本量大、同质性好的病例对照研究以得到更准确的结论。

参考文献

[1] LEJA M, AXON A, BRENNER H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2016, 21(Suppl 1): 3-7.  
 [2] HAN M E, LEE Y S, BAEK S Y, et al. Hedgehog signaling regulates the survival of gastric cancer cells by regulating the expression of Bcl-2[J]. Int J Mol Sci, 2009, 10(7): 3033-3043.  
 [3] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.  
 [4] PEARSON M A, 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.  
 [5] LO C K, MERTZ D, LOEB M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 45.  
 [6] 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.  
 [7] WEI Y C, LI C F, YU S C, et al. Ezrin overexpression in gastrointestinal stromal tumors: an independent adverse prognosticator associated with the non-gastric location[J]. Mod Pathol, 2009, 22(10): 1351-1360.  
 [8] JIN J, JIN T, QUAN M, et al. Ezrin overexpression predicts the poor prognosis of gastric adenocarcinoma[J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 135.  
 [9] 李莹杰, 陶晓峰, 贺岩, 等. Ezrin 和 Moesin 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(7): 550-552.  
 [10] 李磊. Ezrin、E-cadherin 在进展期胃癌及其转移淋巴结中的表达与临床意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.  
 [11] 徐丽, 崔雪花, 于开文, 等. Ezrin 蛋白在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 延边大学医学学报, 2012, 35(3): 160-163.  
 [12] 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.  
 [13] 马洪宇, 郭文伟, 栗敏, 等. Ezrin 蛋白在胃癌组织中的表达及其意义[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(1): 83-84.  
 [14] 蒋志庆. RhoA 和 Ezrin 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[D]. 桂林: 桂林医学院, 2011.  
 [15] 李国芳, 冯茂辉, 谢伟, 等. 埃兹蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国医药生物技术, 2007, 2(6): 441-444.  
 [16] 任庆华. 膜-细胞骨架连接分子 Ezrin 及 CD44v6 对胃癌生长和转移的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.  
 [17] 程翌, 徐维田, 熊毅敏, 等. 膜细胞骨架连接蛋白 (Ezrin) 和 bcl-2 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(12): 22-24.  
 [18] 许柯. 胃癌组织中 Ezrin、MMP-9 的表达及与 MVD 关系的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2009.  
 [19] 史荣亮, 李建芳, 瞿颖, 等. 肿瘤转移相关基因 Ezrin 在胃癌中的表达及意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 433-435.  
 [20] RASMUSSEN M, ALEXANDER R T, DARBORG B V, et al. Osmotic cell shrinkage activates ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins: activation mechanisms and physiological implications[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(1): C197-C212.  
 [21] SIZEMORE S, CICEK M, SIZEMORE N, et al. Podocalyxin increases the aggressive phenotype of breast and prostate cancer cells in vitro through its interaction with ezrin[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6183-6191.  
 [22] HUNTER K W. Ezrin, a key component in tumor metastasis[J]. Trends Mol Med, 2004, 10(5): 201-204.  
 [23] 张俊会, 刘斌, 邢传平, 等. ezrin、c-Met 及 ICAM-1 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(4): 303-306.  
 [24] 王秋兰, 张俊会. Ezrin 及 IL-6 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(19): 1819.