

## 靶蛋白 Ezrin 和 Lamin A/C 与卵巢癌的表达及意义相关研究

许海<sup>1</sup>, 马丹凤<sup>1</sup>, 赵井苓<sup>1</sup>, 莫国艳<sup>2</sup>

1. 湖北中医药大学黄家湖医院妇科, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北中医药大学重点实验室, 湖北 武汉 430065

**摘要:** **目的** 探讨并分析埃滋蛋白(Ezrin)和核纤层蛋白A/C抗体(Lamin A/C)在卵巢癌组织中的表达变化及其与患者临床病理特征的关系。**方法** 选取2011年5月—2016年5月在湖北中医药大学黄家湖医院病理科收集的30例正常卵巢组织标本(正常组)、手术后切除经病理学证实的卵巢癌标本65例(卵巢癌组)及卵巢良性肿瘤组织40例(良性组),采用免疫组织化学法检测3组标本中的Ezrin和Lamin A/C蛋白的表达情况,并分析其与患者的临床病理特征的关系。**结果** 正常组、良性组的卵巢组织标本中Ezrin和Lamin A/C蛋白表达阳性率分别为93.33%、87.50%、93.33%、90.00%,显著高于卵巢癌组的49.23%、52.31%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );卵巢组织标本中I+II期、高+中分化、未发生淋巴结转移的患者Ezrin和Lamin A/C蛋白表达阳性率显著高于III+IV期、低分化、发生淋巴结转移的卵巢癌患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** Ezrin和Lamin A/C蛋白的表达与卵巢癌转移密切相关,Ezrin和Lamin A/C蛋白在卵巢癌组织中表达下调,并且与患者的临床病理特征具有一定的关系,同时提示了Lamin A/C以及Ezrin可以作为潜在的卵巢癌患者病情评估以及临床预后的指标。

**关键词:** 埃滋蛋白;核纤层蛋白A/C抗体;卵巢癌组织;临床病理特征

**中图分类号:** R737.31 R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)06-0924-04

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.06.004

**Target protein Ezrin and Lamin A/C associated with the expression and significance of ovarian cancer research** XU Hai, MA Dan-feng, ZHAO Jing-ling, et al. Hubei University of Chinese Medicine, Huangjiahu Hospital of Gynaecology, Wuhan, Hubei 430065, China

**Abstract: Objective** To study the relationship Ezrin protein analysis (Ezrin) and lamin A/C antibody (Lamin A/C) changes in ovarian cancer tissues and clinicopathological features and patient. **Methods** Select the hospital pathology department collected 30 cases of normal ovarian tissues (normal group), confirmed by pathology after surgical resection specimens of 65 cases of ovarian cancer (ovarian cancer group) and 40 cases of benign ovarian tumor (benign group), using immune expression were detected three groups of specimens Ezrin and Lamin A/C protein and analyze its relationship with clinical and pathological features of patients. **Results** In normal group, the positive expression of ovarian tissue benign group of Ezrin and Lamin A/C protein, respectively (93.33%, 87.50%, 93.33%, 90.00%) was significantly higher than those in ovarian cancer group (49.23%, 52.31%). The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Ovarian tissue samples I + II stage, high + differentiation, Ezrin did not occur in patients with lymph node metastasis and Lamin A/C protein expression was significantly higher than that of III + IV, the positive rate of poorly differentiated ovarian cancer lymph node metastasis, The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of Ezrin protein and Lamin A/C are closely associated with ovarian cancer metastasis, Ezrin and Lamin A/C protein downregulated in ovarian cancer, and the clinical and pathological characteristics of patients with a certain relationship, It also suggests that Lamin A/C and Ezrin may serve as potential prognostic and prognostic indicators for patients with ovarian cancer.

**Key words:** Ezrin protein; Lamin A/C antibody; Ovarian cancer; The clinical and pathological features

卵巢癌是临床中严重危害患者健康的女性生殖系统恶性肿瘤,以卵巢上皮性肿瘤为主,其病理主要由于卵巢白质生发上皮增殖异常导致,目前研究认为遗传因素、抑癌基因以及癌基因的突变以及环境因素均可能促进卵巢恶性肿瘤的发生<sup>[1]</sup>。对于实施卵巢肿瘤减灭术或者其他根治性类型手术的患者,其术后临床转归不一,卵巢癌患者术后五年生存率以及中位生存时间较低。临床上曾采用上皮性肿瘤标志抗原如CA125或者HE4作为卵巢癌患者临床病理特征的相关性指

标<sup>[2]</sup>,但其对于评估卵巢癌患者临床病理分期等的价值并不理想。近年来埃滋蛋白(Ezrin)和核纤层蛋白A/C抗体(Lamin A/C)在乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中异常表达,可作为细胞膜表面或者细胞核相关标志抗原抗体与相关临床分期或者病理类型具有一定的关联<sup>[3-4]</sup>,但在卵巢癌组织中对其表达的研究较少,本次研究重在分析埃滋蛋白(Ezrin)和核纤层蛋白A/C抗体(Lamin A/C)在卵巢癌组织中的表达变化及其与患者临床病理特征的关系。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2011年5月—2016年5月本院病理科收集的30例正常卵巢组织标本(正常组)、手

**基金项目:** 中国博士后科学基金(2013M542498);湖北中医药大学青苗计划

**通信作者:** 莫国艳, E-mail: 103610417@qq.com

术后切除经病理学证实的卵巢癌标本 65 例(卵巢癌组)及卵巢良性肿瘤组织 40 例(良性组)。正常组 30 例研究对象,年龄 38 ~ 69 岁,平均(52.64 ± 8.15)岁;卵巢癌组 65 例患者,年龄 41 ~ 69 岁,平均(54.28 ± 9.02)岁,临床国际妇产联盟(FIGO)分期为:I 期 10 例、II 期 13 例、III 期 27 例、IV 期 15 例,病理类型:浆液性腺癌 28 例、黏液性腺癌 37 例,分化程度:高分化 11 例、中分化 16 例、低分化 38 例;良性组 40 例患者,年龄 34 ~ 69 岁,平均(53.09 ± 8.77)岁,均为良性囊腺瘤。3 组研究对象间年龄构成差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究经院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意。

## 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①卵巢癌、卵巢良性肿瘤患者的诊断标准均参考《妇产科学》第七版的诊断标准;②卵巢癌、卵巢良性肿瘤患者均经过该手术后病理检查证实;③正常卵巢组织标本来源于本院病理科既往收集的因外伤等原因获取的卵巢组织。

1.2.2 排除标准 ①合并其他部位恶性肿瘤性疾病的患者;②手术前接受过放疗、化疗的患者。

1.3 免疫组化方法 采用免疫组化链霉素抗生物素氧化蛋白-过氧化物酶连接法,以正常卵巢组织标本作为对照,采用石蜡块标本连续切片,切片厚度为 4  $\mu\text{m}$ ,抗原修复采用枸橼酸缓冲液修复 5 ~ 10 min,BSA 蛋白封闭 2 h, PBS 磷酸盐缓冲液洗涤 3 次,5 min/次,以 0.01 mmol/L 的磷酸盐缓冲液作为替代一抗,羊抗埃滋蛋白(Ezrin)和核纤层蛋白 A/C 抗体(Lamin A/C)购自 santa cruz biotechnology,兔抗埃滋蛋白(Ezrin)和核纤层蛋白 A/C 抗体(Lamin A/C)购自南京凯基生物科技有限公司,免疫组化试剂盒购自江苏泰州生物科技制药公司,采用 DAB 显色配置,苏木紫复染,树胶封片,镜下观察。

1.4 判断标准 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白阳性着色为细胞膜、细胞浆中出现棕褐色细颗粒,①根据着色强度:0 分为无色、1 分为淡黄色、2 分为棕黄色、3 分为褐色、黑色;②根据阳性细胞比例:阳性细胞数目所占比例 < 10% 为 1 分、阳性细胞所占比例 11% ~ 50% 为 2 分、阳性细胞数 51% ~ 75% 为 3 分、阳性细胞数所占比例 > 75% 为 4 分,两种积分相乘总分 < 3 分为阴性、 $\geq 3$  分为阳性。(-) 为总分 < 3 分,阴性表达; (+) 为 3 ~ 5 分,弱阳性表达; (++) 为 6 ~ 9 分,中阳性表达; (+++) 为 > 9 分,强阳性表达。

1.5 统计学方法 数据分析及统计在专业软件 SAS 9.0 软件包中处理,2 组患者的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白表达阳性率采用百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

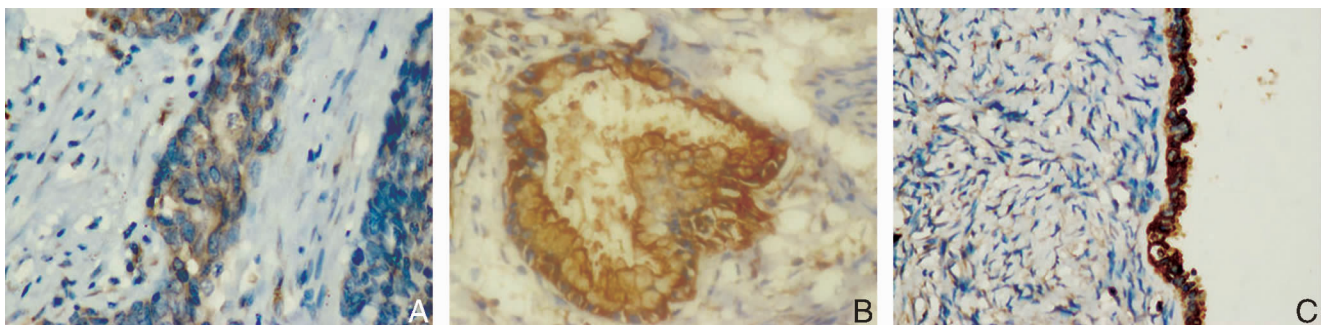
## 2 结果

2.1 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白在三种组织标本中的表达情况 正常组、良性组的卵巢组织标本中 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白表达阳性率分别为 93.33%、87.50%、93.33%、90.00%,显著高于卵巢癌组的 49.23%、52.31% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

免疫组化结果见图 1、图 2,可见 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白在正常卵巢组织、卵巢良性病变组织中、卵巢癌组织标本中均呈阳性表达。

表 1 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白在 3 种组织标本中的表达[例(%)]

组别	例数	Ezrin 蛋白		Lamin A/C 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
正常组	30	28(93.33)	2(6.67)	28(93.33)	2(6.67)
卵巢癌组	65	32(49.23)	33(50.77)	34(52.31)	31(47.69)
良性组	40	35(87.50)	5(12.50)	36(90.00)	4(10.00)
$\chi^2$ 值		27.147		26.022	
P 值		<0.001		<0.001	



注:图 1A 为卵巢癌组;图 1B 为良性组;图 1C 为正常组。

图 1 Ezrin 蛋白的免疫组化结果(SP,  $\times 400$ )

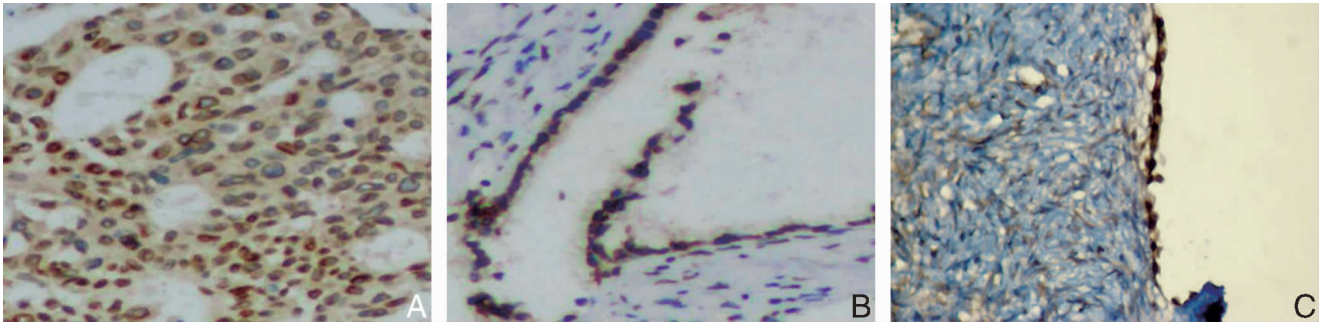
2.2 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白与卵巢癌患者的临床病理特征的关系 卵巢组织标本中 I + II 期、高 + 中分化、未发生淋巴结转移的患者 Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白表达阳性率显著高于 III + IV 期、低分化、发生淋巴结转移的卵巢癌患者( $P < 0.05$ ),见表 2、表 3。

## 3 讨论

卵巢癌位列威胁女性健康的恶性肿瘤前 3 位,卵巢浆液性囊腺癌、黏液性囊腺癌以及乳头状癌均为临床中较为常见的卵巢恶性肿瘤。近年来的研究表明,卵巢上皮性肿瘤间信号传递的异常以及细胞表面抗原

抗体的异常表达,可能降低细胞膜或者细胞核的稳定性,进而促进正常细胞癌变<sup>[5-6]</sup>。在卵巢中胚层发育中期,不同的细胞表面蛋白的退化不全或者细胞核周边

抗原物质的残留,可能通过调控 G1 期卵巢生发上皮细胞的细胞周期 G0 期比例,进而促进卵巢生发上皮的异常增生<sup>[7-8]</sup>。



注:图 2A 为卵巢癌组;图 2B 为良性组;图 2C 为正常组。

图 2 Lamin A/C 蛋白的免疫组化结果(SP, ×400)

表 2 Ezrin 蛋白与卵巢癌患者临床病理特征的关系[例(%)]

观察指标	类别	Ezrin 蛋白		阳性率 (%)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
		阳性	阴性			
年龄(岁)	≤55	18	16	52.94	0.393	0.531
	>55	14	17	45.16		
FIGO 分期	I + II 期	16	7	69.57	5.889	0.015
	III + IV 期	16	26	38.10		
分化程度	高 + 中分化	18	9	66.67	5.618	0.018
	低分化	14	24	36.84		
淋巴结转移	是	6	16	27.27	6.415	0.011
	否	26	17	60.47		
病理类型	浆液性	15	13	53.57	0.371	0.543
	黏液性	17	20	45.95		

表 3 Lamin A/C 蛋白与卵巢癌患者临床病理特征的关系[例(%)]

观察指标	类别	Lamin A/C 蛋白		阳性率 (%)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
		阳性	阴性			
年龄(岁)	≤55	19	15	55.88	0.365	0.546
	>55	15	16	48.39		
FIGO 分期	I + II 期	18	5	78.26	9.611	0.002
	III + IV 期	16	26	38.10		
分化程度	高 + 中分化	20	7	74.07	8.771	0.003
	低分化	14	24	36.84		
淋巴结转移	是	7	15	31.82	5.597	0.018
	否	27	16	62.79		
病理类型	浆液性	16	12	57.14	0.461	0.497
	黏液性	18	19	48.65		

埃滋蛋白(Ezrin)又称为细胞绒毛膜蛋白,是调节细胞表面抗原抗体表达的重要蛋白之一,与根蛋白、膜突蛋白具有一定的组织同源性,此外,埃滋蛋白通过编码基因 3' 末端甘氨酸的羟基化参与细胞周期的调控、正常细胞增殖分化、细胞侵袭以及转移的调控。在子宫内膜腺癌的组织中,埃滋蛋白在内膜腺体细胞周边细胞膜上异常表达,并发现随着内膜癌侵袭入子宫肌层<sup>[9-10]</sup>,埃滋蛋白的免疫组化染色逐渐增强,说明埃滋蛋白在子宫内膜癌的发展、侵袭与转移中可能发挥着重要作用。Lamin A/C 包括 LaminA 和 LaminC,是为核膜提供骨架结构和维持核的稳定的重要功能蛋白,在多种恶性肿瘤中表达异常。在发生淋巴结转移

的 II B 期宫颈癌患者体内,Lamin A/C 免疫组化结果随着淋巴结转移以及血管侵袭的发生<sup>[11-12]</sup>,HE 染色阳性率逐渐增加,其在肿瘤发展与侵袭中的意义仍亟待研究。目前 Lamin A/C 以及埃滋蛋白(Ezrin)在卵巢恶性肿瘤中的表达研究较少,笔者重在分析其与卵巢癌相关临床分期以及病理特征的关系。

本次临床研究中选择浆液性腺癌 28 例、黏液性腺癌 37 例研究对象,二者均为现阶段临床上较为常见的卵巢癌病例,提示了本研究的代表性,另外本研究中不同分化程度卵巢癌病例分布较为合理,有利于分析 Lamin A/C 以及埃滋蛋白(Ezrin)在卵巢癌不同临床分期以及病理特征的关联。笔者发现,Ezrin 和 Lamin A/C 蛋白在正常卵巢、卵巢囊性良性病变、卵巢癌恶性标本中均呈阳性表达,但卵巢癌标本中 Lamin A/C 以及埃滋蛋白(Ezrin)的表达阳性率不足 50%,明显低于卵巢良性病变组或者卵巢正常对照组织。由于 Lamin A/C 以及 Ezrin 对于维持卵巢生发上皮细胞的稳定性具有较为显著的作用,Lamin A/C 以及 Ezrin 可以促进细胞骨架的成熟,并可通过抑制外源性过氧化物的氧化作用进而减轻细胞膜或者细胞骨架的损伤,进而抑制细胞凋亡<sup>[13]</sup>。随着 Lamin A/C 以及 Ezrin 的降低,卵巢正常细胞异常增殖发生恶性病变的几率增加,有研究证实其低分化或者细胞异型增生的发生率可达 45%<sup>[14]</sup>,癌变的几率也明显增加。另一方面,在临床分期较高、发生淋巴结转移以及低分化的病例,Lamin A/C 以及 Ezrin 的表达也呈现下降的趋势,说明 Lamin A/C 和埃滋蛋白与卵巢癌的侵袭与转移密切相关<sup>[15]</sup>。笔者分析认为,Lamin A/C 和埃滋蛋白表达降低可能是由于 miRNA205 介导,作为近年来研究较为广泛的非编码 RNA,miRNA205 可以通过抑制 Lamin A/C 以及 Ezrin 表达负性调控卵巢癌细胞的增殖以及侵袭,进而影响正常卵巢上皮细胞的增生与凋亡<sup>[16-17]</sup>,而在发生淋巴结转移以及 FIGO 临床分期较为(下转第 933 页)

· 妇幼卫生研究 ·

# 小剂量米索前列醇在重度子痫前期引产中的应用评价

董金华, 吴卫卫, 艾玲

嘉兴市妇幼保健院妇产科, 浙江 嘉兴 314000

**摘要:** **目的** 探讨小剂量米索前列醇用于重度子痫前期引产的有效性与安全性。**方法** 回顾性分析重度子痫前期, 宫颈不成熟(Bishop评分 $\leq 5$ 分)引产的60例初产妇, 其中米索前列醇组及欣普贝生组各30例, 比较2组的阴道分娩率及母婴不良反应发生率。**结果** 小剂量米索前列醇组及欣普贝生组阴道分娩率分别为76.67%和73.33%, 2组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 2组促宫颈成熟效果相当, 宫颈评分均增加[ $2.84 \pm 0.74$  vs.  $2.68 \pm 0.88$ ,  $P > 0.05$ ]; 当宫颈Bishop评分 $< 4$ 分时, 米索组引产至临产时间较欣普贝生组长[( $11.13 \pm 2.02$ )h vs. ( $9.43 \pm 1.72$ )h,  $P < 0.01$ ], 当宫颈Bishop评分 $\geq 4$ 分时2组时限相当[( $6.67 \pm 2.53$ )h vs. ( $6.34 \pm 2.12$ )h,  $P > 0.05$ ]; 总产程2组差别无统计学意义[( $6.33 \pm 1.04$ )h vs. ( $6.20 \pm 1.22$ )h,  $P > 0.05$ ]。临产时欣普贝生组血压高于米索组, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ); 2组新生儿窒息率、产后出血量及其他不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 在重度子痫前期引产中, 小剂量米索前列醇安全有效, 能提高阴道分娩率, 引产过程中血压相对平稳, 产妇耐受性较好, 值得在临床上应用。

**关键词:** 米索前列醇; 重度子痫前期; 引产; 欣普贝生

**中图分类号:** R714.245 R719.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)06-0993-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.06.026

**Application of low-dose misoprostol in labor induction in patients with severe preeclampsia** DONG Jin-hua, WU Wei-wei, AI Ling. Department of Gynaecology and Obstetrics, Jiaxing Maternal and Child Health Care Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy and safety of low-dose misoprostol in the labor induction in patients with severe preeclampsia. **Methods** A total of 60 severe preeclampsia women with an unfavourable cervix (Bishop Score  $\leq 5$  scores) were collected for retrospective analysis. They were randomized for labor induction with either low-dose misoprostol (30 cases) or dinoprostone (30 cases). The rate of vaginal delivery and the maternal-neonatal adverse reactions between the two groups were compared. **Results** The vaginal delivery rate in low-dose misoprostol group and dinoprostone group were 76.67% and 73.33%, respectively, there was no statistically difference ( $P > 0.05$ ). They were both effective in promoting cervical ripening, the increase in Bishop score was  $2.84 \pm 0.74$  vs.  $2.68 \pm 0.88$ ,  $P > 0.05$ . The induction-to-labor interval was longer in the misoprostol group [( $11.13 \pm 2.02$ )h] than that in the dinoprostone group [( $9.43 \pm 1.72$ )h] when the Bishop score  $< 4$ ,  $P < 0.01$ , and there were no difference between the two groups [( $6.67 \pm 2.53$ )h vs. ( $6.34 \pm 2.12$ )h] when the Bishop score  $\geq 4$ ,  $P > 0.05$ . The difference of total stages of labor were not significant [( $6.33 \pm 1.04$ )h vs. ( $6.20 \pm 1.22$ )h],  $P > 0.05$ . Compared with the misoprostol group, the blood pressure were higher in the dinoprostone group when being in labor. There was no difference in the rate of asphyxia, postpartum hemorrhage and other adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low-dose misoprostol is safe and effective in the labor induction in patients with severe preeclampsia. The blood pressure can maintain relatively stable during the induction of labor, and the maternal tolerance is better. It can improve the rate of vaginal delivery, and is worthy of clinical application.

**Key words:** Misoprostol; Severe preeclampsia; Induced labor; Dinoprostone suppository

重度子痫前期继续妊娠可致孕产妇和胎儿病情进行性恶化, 因此, 美国妇产科医师学会 (ACOG) 2013 版指南建议重度子痫前期的孕周达到或超过 34 周, 应考虑终止妊娠<sup>[1]</sup>。重度子痫前期初产妇既往因宫颈成熟度差, 阴道分娩所需时间长, 疼痛刺激引起血压升高等问题, 多采取剖宫产终止妊娠。然而随着剖宫产一系列母婴近远期并发症的报道及患者再生育需求的增加, 如何在临床上采用合适的方法促宫颈成熟引产, 提

高阴道分娩率并保证母婴安全对产科工作者提出了更高的要求。本研究的目的是探讨小剂量米索前列醇用于重度子痫前期引产的有效性与安全性。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 6 月—2017 年 1 月我院终止妊娠的重度子痫前期初产妇 60 例, 所有病例均经过充分解痉降压治疗, 且引产前进行病例讨论, 并征得孕妇及家属同意, 有明确的引产指征, 签署知情同意书, 采用随机数字法分为小剂量米索前列醇组及欣普贝生组。本研究获医院伦理委员会批准。①纳入标

**基金项目:** 浙江省医药卫生科技计划项目 (2017KY655)

**通信作者:** 董金华, E-mail: 16084023@qq.com