

## • 综 述 •

## 乳腺与女性生殖系统恶性肿瘤中 Ezrin 的表达及意义

袁艳龙, 何春年

**关键词:** 乳腺肿瘤; 生殖器肿瘤, 女(雌); Ezrin; 文献综述**中图分类号:** R 737.9; R 737.3 **文献标识码:** A**文章编号:** 1001-7399(2009)03-0327-04

Ezrin 是 ERM (Ezrin-Radixin-Moesin) 蛋白家族成员之一, 是一种膜-细胞骨架连接蛋白。上世纪 80 年代初, Bretscher 等学者首次在鸡小肠黏膜细胞刷状缘微绒毛的细胞骨架中发现了 Ezrin 蛋白。最初的 10 年间并未受到重视, 只认定为细胞骨架的组成成分。2004 年, Yu 等和 Khanna 等在 Nature Medicine 同一期分别发表了 Ezrin 与小儿横纹肌肉瘤, Ezrin 与小儿骨肉瘤关系的论文后才引起众多研究者的关注。近来越来越多的研究表明 Ezrin 在细胞形态形成、运动、黏附、细胞信号转导等多项细胞活动中发挥重要作用, 而这些细胞活动与肿瘤的发生、发展及转移等密切相关。本文重点对其在乳腺与女性生殖系统恶性肿瘤中的表达及意义作一综述。

## 1 Ezrin 的结构与功能

**1.1 Ezrin 的结构** Ezrin 蛋白由 VIL2 基因编码, 定位于 6q25.2-q26, 长约 24 kb, 其相对分子质量为  $8.1 \times 10^4$ , 由 586 个氨基酸组成, 包括 3 个主要部分: N 端是一个高度保守的球状氨基酸末端, 与膜相连, 可结合 CD43、CD44、ICAM1 和 ICAM2 等细胞黏附分子; 中间是伸长的  $\alpha$  螺旋结构; C 端是带正电的 F 肌动蛋白结合区, 在该区内有 1 个苏氨酸残基 (Thr567), 是 Ezrin 最重要的磷酸化活化位点<sup>[1]</sup>。

**1.2 Ezrin 的表达状况与功能** Ezrin 在正常细胞中主要分布于肌动蛋白丰富的表面结构如微绒毛和伪足等, 主要与微绒毛的形成、细胞黏附定位及细胞分裂时收缩环的形成等有关, 如缺失会影响其正常功能<sup>[2]</sup>。而在肿瘤细胞中 Ezrin 可弥漫分布于细胞质和细胞膜, Ezrin 的过表达或其亚细胞定位的改变可能参与肿瘤转移的多个环节, 对于肿瘤的发生、发展及转移具有重要作用。陶晓峰等<sup>[3]</sup>指出 Ezrin 的高表达与肝癌的侵袭性密切相关。其他的功能还包括调节细胞的伸展与极性, 迁移与生长等<sup>[4]</sup>。

## 2 Ezrin 表达调控机制的研究

Six1 是 Six 同源异型蛋白 (homeoprotein) 家族成员之一,

在横纹肌形成过程中调节基因转录发挥重要功能。在小鼠中 Six1 的缺乏导致其横纹肌和其他器官发育不正常, 而不能生存<sup>[5]</sup>。Yu 等<sup>[6,7]</sup>在比较高转移和低转移能力的横纹肌肉瘤细胞株细胞时发现, Six1 和 Ezrin 在前者中都表达上调, 同时 Ezrin 高表达与 Six1 高表达是相关的。当 Six1 表达载体被置入低表达 Six1 和 Ezrin 的低转移能力的细胞时, Ezrin 的表达增强。当在高表达 Six1 和 Ezrin 的高转移细胞株中应用 Six1 shRNA (short hairpin RNA) 表达载体, 抑制 Six1 表达时, Ezrin 的表达下降。这些都表明 Six1 可转录激活 Vi2 基因表达, 编码 Ezrin 蛋白。同时发现了 Vi2 基因的 5' 端 3 个 Six1 结合位点 (包括 MEF3-LIKE 序列) 可能为 Vi2 启动子, 实验表明 Six1 与 MEF3 区结合可能是 Vi2 基因激活表达的机制。高书颖等<sup>[8]</sup>在 HeLa 细胞中用报道基因检测分析研究发现, Vi2 基因上游的 -1324/-890 和 -146/-32 区是其主要的转录调控区。该区存在大量的特异性  $\beta$ 1 糖蛋白 (specific  $\beta$ 1 glycoprotein Sp1) 结合位点。推测 Sp1 可能是调控 Vi2 基因转录的重要转录因子。研究表明, 在人类的一些肿瘤中 Ezrin 过表达, 可能与其相关基因扩增有关。

## 3 Ezrin 在肿瘤的发生、发展及转移中的作用

**3.1 Ezrin 与细胞黏附** 细胞表面糖蛋白 CD44 是细胞黏附分子之一, 通过参与调节细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用而在肿瘤发展、侵袭和转移过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。Martin 等<sup>[1]</sup>研究发现 Ezrin 可直接与 CD44 的胞质部分结合, 这提示 Ezrin 可通过与 CD44 相互作用而发挥促肿瘤作用。E-cadherin 也是黏附分子之一, 它的丧失或功能失调均可促进肿瘤浸润和转移<sup>[9]</sup>。Ezrin 与细胞-细胞外基质黏附复合体的形成有关, 研究发现 Ezrin 影响 E-cadherin 在胞膜上的定位, 富含活化 Ezrin 的细胞通过激活 RAC1 将 E-cadherin 从细胞膜募集到细胞内, 从而破坏细胞-细胞间连接, 引起细胞黏附下降, 导致细胞脱落和侵袭<sup>[9]</sup>。Yu 等<sup>[5]</sup>在横纹肌肉瘤细胞中的研究发现采用 RNA 破坏 Ezrin 也抑制了细胞分支形态的产生和新生血管生成, 提示肿瘤中 CD44 和 E-cadherin 的失衡可能与 Ezrin 过度表达有关。王静等<sup>[10]</sup>在非小细胞肺癌中研究显示: Ezrin 及 CD44v6 在伴有淋巴结转移组中的表达均高于不伴有淋巴结转移组, 且两者呈正相关性。这提示 Ezrin 可通过与 CD44 相互作用而在促进肿瘤转移中发挥作用。

**3.2 Ezrin 与信号转导途径** RhoGDI 是 Rho 活性的负性调控因子。ERM 蛋白能够与 RhoGDI 结合, 释放 Rho 使 GDP 转变成 GTP, 进而形成活化状态的 RhoGTP, 从而激活 Rho<sup>[11]</sup>。因此, 过度表达的 Ezrin 通过结合 RhoGDI 引起 Rho

收稿日期: 2009-01-04

作者单位: 河北省人民医院病理科, 石家庄 050051

作者简介: 袁艳龙, 男, 在读硕士研究生。E-mail: yuanyanlong1980@163.com

何春年, 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 通讯作者。Tel:

中国知网 <http://www.cnki.net>

的活化,使相应的 Rho信号转导系统产生放大效应;使 CD44 或 c-Met受体等跨膜转导信号被放大,而促进肿瘤发展和转移。酪氨酸激酶受体的过度活化表达,可激活其下游信号途径,导致细胞的转化、增殖,促进细胞生存,抵抗细胞凋亡,与肿瘤的发生、发展密切相关。据报道,ERM 蛋白功能与酪氨酸激酶受体(肝生长因子受体等)信号转导途径密切相关。研究发现 Ezrin与肝生长因子(Hepatic growth factor HGF)受体 c-Met直接作用,HGF能使 Ezrin迅速发生酪氨酸磷酸化。已知 CD44能刺激 c-Met蛋白的上调和活化,近期研究证实 Ezrin和 c-Met在经由 CD44的 ERM 结合域进行的 MEK/ERK 信号途径中共同发挥作用<sup>[12]</sup>。Khanna等<sup>[13]</sup>在骨肉瘤的体外实验中发现抑制 Ezrin表达后,MAPK 和 AKT的磷酸化和活化都减少,之后进一步证实 MAPK途径的活化能使 Ezrin低表达细胞获得部分转移优势。Fas途径是细胞凋亡的一个重要途径,近来有研究发现,Ezrin可介导 Fas与肌动蛋白细胞骨架的连接。Fas-Ezrin连接的改变可有助于肿瘤细胞抵抗 Fas介导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

**3.3 Ezrin与肿瘤转移** 另有研究结果提示,Ezrin的表达与恶性肿瘤细胞的吞噬能力相关,而恶性肿瘤细胞的吞噬能力与它的转移能力呈正相关。Lugini等<sup>[15]</sup>发现,具有高度转移能力的人类黑色素瘤具有很强的吞噬能力,而黑色素瘤细胞的 Ezrin是高表达的;特异性抑制 Ezrin表达后,瘤细胞吞噬能力消失。另外,Ezrin蛋白也参与细胞的凋亡过程,其可能通过激活 p38阻止转移的瘤细胞发生凋亡,促使转移灶形成。这些均与其促进肿瘤转移有密切关系。

#### 4 Ezrin在乳腺与女性生殖系统恶性肿瘤中的作用

Ezrin与女性生殖系统恶性肿瘤关系的研究近年受到多方重视。但对其在肿瘤的发生、发展过程中作用机制的研究还未深入,还存在许多问题。

**4.1 Ezrin与乳腺癌** 许多研究表明 Ezrin与乳腺浸润性导管癌的浸润转移密切相关。在乳腺癌体外研究中,Elliott等<sup>[16]</sup>从具有高转移性的鼠乳腺癌细胞系 AC2M2中选出高表达野生型 Ezrin细胞和 Ezrin N端功能域显性负调节的细胞,研究 Ezrin在乳腺癌转移中的作用。结果表明把高表达野生型 Ezrin的细胞种植到同系基因型的鼠乳腺中,容易在肺中形成转移灶;而 Ezrin N端功能域被明显负调节的细胞则无明显肺转移灶形成。同时发现,Ezrin N端功能域显性负调节的细胞表现出细胞间连接的增高和细胞运动侵袭能力的降低;相反,高表达野生型 Ezrin的细胞胞质中钙黏附蛋白增多,胞膜钙黏附蛋白减少,且细胞伪足延长。Ezrin过表达增加小鼠 AC2M2乳腺癌细胞的侵袭性,在此过程中 Akt-pS473、phosphatidylinositol 3-kinase可能作为 Ezrin的下游效应分子而发挥关键作用<sup>[16]</sup>。Ezrin是多条信号途径的交叉点,其高表达可能激活多种信号途径,从而增强乳腺肿瘤细胞的存活、运动、转移等恶性特征。樊祥山等<sup>[17]</sup>应用组织芯片技术和免疫组化法研究 101例乳腺浸润性导管癌(Invasive Ductal Carcinoma, IDC)和 37例乳腺良性病变中 Ezrin的

表达情况。乳腺良性病变中阳性表达在导管上皮内缘、顶膜,无一例胞质表达;而在 IDC组,有 75.24%的样本阳性表达为癌细胞质内弥散表达,无一例顶膜表达,此外该研究显示 Ezrin表达与淋巴结转移、TNM分期、肿瘤最大径等呈正相关,与年龄、组织学分级无关。该实验研究表明,Ezrin的高表达及亚细胞定位的改变在乳腺癌的发生过程中均起重要作用。

**4.2 Ezrin与卵巢癌** Chen等<sup>[18]</sup>发现上皮性卵巢癌高表达 Ezrin且与肿瘤转移密切相关。上皮性卵巢癌细胞系 SK-OV3经 IL-1 $\alpha$ 及表皮生长因子(epidermal growth factor EGF)处理后,Ezrin发生磷酸化和易位而表现出侵袭表型,而酪氨酸激酶阻滞剂木黄酮可以阻断该作用。Song等<sup>[19]</sup>研究雌激素(Estrogen $^2$  E2)对上皮性卵巢癌细胞转移的作用时发现,E2能诱使细胞系 SKOV3和 DOV13侵袭表型的出现,包括伪足伸出,细胞膜皱褶形成,同时使肿瘤细胞过表达 Ezrin,并易位到细胞的边缘。而 Ezrin过表达与 E2诱导的肿瘤细胞侵袭行为显著相关,E2可能通过诱使瘤细胞过表达 Ezrin而赋予其侵袭能力。上述研究表明 Ezrin过表达赋予了卵巢癌细胞更强的侵袭能力,患者的预后较差。与上述研究结果不同,Moilanen等<sup>[20]</sup>采用组织微阵列技术检测了 440例浆液性卵巢癌的 Ezrin表达,结果显示正常卵巢组织的 Ezrin染色具有强极性表达,而浆液性卵巢癌细胞中 Ezrin则弥散分布于胞质和胞膜,且染色强弱不等,Ezrin阴性或弱表达的病人组织学分级高、生存期缩短。因此,Ezrin的表达与卵巢癌的关系尚需进一步研究。

**4.3 Ezrin与子宫内膜癌** Ezrin与子宫内膜癌关系密切。研究发现,高转移能力的子宫内膜癌细胞表达 Ezrin显著高于低转移能力的细胞,具有更高的穿透基质胶膜的能力。这说明 Ezrin在子宫内膜癌的侵袭转移中发挥重要作用,促进癌细胞侵袭转移。Ohtani等<sup>[21]</sup>和吴琼燕等<sup>[22]</sup>都发现非典型子宫内膜增生和子宫内膜腺癌中 Ezrin表达显著高于正常子宫内膜、单纯型子宫内膜增生及复杂型子宫内膜增生。Ezrin在子宫内非典型性增生组织中,非典型增生细胞表达高于周围正常细胞。另有研究发现,Ezrin在正常子宫内膜及不同病变子宫内膜中亚细胞的定位不同,结果显示正常子宫内膜及增殖型子宫内膜 Ezrin表达几乎全集中于细胞膜上,而非典型子宫内膜增生及子宫内膜癌 Ezrin则表达为细胞质内和细胞膜的弥漫性染色。作者认为 Ezrin的着色部位对子宫内膜癌有标识作用。实验说明 Ezrin过表达及其在亚细胞的不同定位,在子宫内膜腺癌的发生发展过程均发挥了作用。

**4.4 Ezrin与绒毛膜癌** Kamakar等<sup>[23]</sup>研究显示人绒毛膜癌细胞系 JEG-3经过 IL-1 $\beta$ 培育后,Ezrin、E-cadherin及  $\beta$ -连环蛋白的表达下降,CD44表达增强,JEG-3细胞与基质间黏附加强,细胞与细胞间的黏附减弱,侵袭力增强。而 TGF- $\beta$ 1对 JEG-3细胞的生物学影响恰好与之相反。JEG-3细胞 Ezrin和 E-cadherin表达的改变与细胞黏附力、侵袭力的改变相关。该研究结果与其他多种肿瘤的研究结果不同,Ezrin表达下降,绒毛膜癌细胞侵袭力反而增强,不过这需要更多

的相关资料来研究证实。

**4.5 Ezrin与子宫颈癌** Ezrin与子宫颈癌的关系国内外研究报道较少, Ezrin蛋白的表达与子宫颈鳞癌的发生及转移密切相关。魏新设等<sup>[24]</sup>应用免疫组化 SP法检测 50例宫颈癌组织、30例癌旁非典型增生组织及 50例正常宫颈组织中 Ezrin蛋白的表达。结果显示: Ezrin阳性信号位于宫颈鳞癌(squamous cell carcinoma SCC)癌细胞或癌旁非典型增生细胞质或胞膜中,呈棕黄色颗粒状。且 SCC组织 Ezrin蛋白阳性表达率均较癌旁非典型增生组织和正常宫颈黏膜上皮高,差异有统计学意义。此外该实验结果显示:侵及浅肌层,深肌层和宫颈外膜的 SCC组织中, Ezrin蛋白阳性表达率依次升高,侵犯外膜的 SCC组织中, Ezrin蛋白阳性表达率明显高于前两者,差异有统计学意义。

王秋兰等<sup>[25]</sup>在一组大样本的研究中显示: Ezrin蛋白阳性表达主要定位于细胞质或细胞膜;在原位癌组和浸润癌组中为癌细胞膜或细胞质呈弥漫性分布、强阳性表达;在正常对照组和 CIN组为鳞状上皮的弱阳性表达和异形细胞的阳性表达。Ezrin的阳性表达率在从正常对照组,到 CIN组,到原位癌组,再到浸润癌组中呈逐渐升高趋势,组间差异有显著性;浸润癌组的阳性率明显高于其他组,呈表达上调状态。上述研究表明, Ezrin在 SCC的形成及浸润转移过程中扮演着重要作用。Ezrin可能作为 SCC的早期诊断、判断预后及评价肿瘤恶性程度的潜在指标。

## 5 讨论

Ezrin蛋白高表达在女性生殖系统恶性肿瘤发生、发展中起重要作用,并促进肿瘤转移,导致患者预后差,生存期短。因此 Ezrin可能成为恶性肿瘤转移和预后的分子标志物。另有研究显示利用 RNAi技术抑制 Ezrin表达,或者转染 Ezrin-567A(第 567位苏氨酸位点突变为丙氨酸)等干扰 Ezrin活性,抑制 Ezrin的表达或使其表达水平下降,可显著降低肿瘤的侵袭转移能力<sup>[26]</sup>。随着对其表达调节机制研究的深入,今后可望在抑制肿瘤转移方面有新的突破,未来 Ezrin有可能成为治疗肿瘤浸润转移,和研发新药的一个新的有效生物靶点。

## 参考文献:

[1] Martin T A, Harrison G, Mansel R E, Jiang W. The role of the CD44/Ezrin complex in cancer metastasis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003, 46(2): 165-186.

[2] Bonilha V L, Raybom M E, Saotome I et al. Microvilli defects in retinas of Ezrin knockout mice [J]. *Exp Eye Res* 2006, 82(4): 720-729.

[3] 陶晓峰,王齐敏,金晓明.肝细胞癌中 Ezrin, Moesin表达的临床病理学意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(1): 30-32.

[4] Lan M, Kojima T, Murata M, et al. Phosphorylation of Ezrin enhances microvillus length via a p38 MAP kinase pathway in an in-vitro cultured mouse hepatoma cell line [J]. *Exp Cell Res* 2006, 312

(2): 111-120.

[5] Li X, Oghi K A, Zhang J et al. Eya protein phosphatase activity regulates Six1-Dach-Eya transcriptional effects in mammalian organogenesis [J]. *Nature* 2003, 426(6964): 247-254.

[6] Yu Y, Khan J, Khanna C, et al. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six1 as key metastatic regulators [J]. *Nat Med* 2004, 10(2): 175-181.

[7] Yu Y, Davicioni E, Triche T J et al. The homeoprotein six1 transcriptionally activates multiple protumorigenic genes but requires ezrin to promote metastasis [J]. *Cancer Res* 2006, 66(4): 1982-1989.

[8] 高书颖,许雨艳,崔磊,等. HeLa细胞中 Ezrin基因主要转录调控区的定位分析 [J]. *肿瘤*, 2008, 28(2): 101-103.

[9] Wheelock M J, Johnson K R. Cadherin mediated cellular signaling [J]. *Curr Opin Cell Biol* 2003, 15(5): 509-514.

[10] 王静,韩义明,王国平,敖启林. 非小细胞肺癌中 Ezrin和 CD44v6的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(2): 219-221.

[11] Ivetic A, Ridley A J. Ezrin/radixin/moesin proteins and Rho GTPase signalling in leucocytes [J]. *Immunology* 2004, 112(2): 165-176.

[12] Orian-Rousseau V, Chen L F, Sleeman J P, et al. CD44 is required for two consecutive steps in HGF/c-Met signaling [J]. *Genes Dev* 2002, 16(23): 3074-3086.

[13] 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.

[14] Fais S, De Miliato A, Lozupone F. The role of FAS to Ezrin association in FAS mediated apoptosis [J]. *Apoptosis* 2005, 10(5): 941-947.

[15] Lugini L, Lozupone F, Matarrese P, et al. Potent phagocytic activity discriminates metastatic and primary human malignant melanoma: a key role of Ezrin [J]. *Lab Invest* 2003, 83(11): 1555-1567.

[16] Elliott B E, Meens J A, SenGupta S K, et al. The membrane cytoskeletal crosslinker ezrin is required for metastasis of breast carcinoma cells [J]. *Breast Cancer Res* 2005, 7(3): 365-373.

[17] 樊祥山,余慧萍,孟凡青,等. 乳腺浸润性导管癌中 Ezrin, Galectin-3的表达及临床病理意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(1): 31-36.

[18] Chen Z, Fadiel A, Feng Y, et al. Ovarian epithelial carcinoma tyrosine phosphorylation, cell proliferation, and Ezrin translocation are stimulated by interleukin 1 alpha and epidermal growth factor [J]. *Cancer* 2001, 92(12): 3068-3075.

[19] Song J, Fadiel A, Edusa V, et al. Estradiol-induced Ezrin overexpression in ovarian cancer: a new signaling domain for estrogen [J]. *Cancer Lett* 2005, 220(1): 57-65.

[20] Moilanen J, Lassus H, Leminen A, et al. Ezrin immunoreactivity in relation to survival in serous ovarian carcinoma patients [J]. *Gynecol Oncol* 2003, 90(2): 273-281.

[21] Ohtani K, Sakamoto H, Rutherford T, et al. Ezrin, a membrane-

# B淋巴细胞分化相关的基因调控

吕晓涛, 张继新, 李保玉

**关键词:** B淋巴细胞; 分化; 基因调控; 文献综述

**中图分类号:** R 392.2 **文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-7399(2009)03-0330-05

B淋巴细胞是免疫系统中的抗体产生细胞, 是免疫系统的重要组成部分。骨髓及胎肝中的多能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cells PHSC)可以分化为具有向髓系以及淋巴系分化能力的多能前体细胞, 它进一步分化为早期淋巴祖细胞。早期淋巴祖细胞在骨髓中分化为共同淋巴祖细胞。共同淋巴祖细胞能够分化产生 B细胞、T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell NK)以及树突状细胞(Dendritic cells DC)。B淋巴细胞在骨髓中经历了顺序性分化: 原 B细胞(pro-B)→前 B细胞(pre-B, 包括 pre-B I 和 pre-B II)→未成熟 B细胞(imature B)。然后, 骨髓中未成熟 B细胞迁移到外围淋巴器官如脾脏、淋巴结等, 进一步成熟最终分化为浆细胞和记忆细胞, 行使免疫应答和免疫调节功能。众多调控因子参与了 B细胞的发育过程。B细胞由造血干细胞向浆细胞分化是一复杂、分阶段的过程, 在整个过程中受到多种转录因子的调控。整个过程非常复杂, 需要不同的转录因子之间相互协调共同作用。同时, 这又是一个非常精确的调控过程, 如果在调控的过程中其中的转录因子发生异常的表达, 就有可能导致淋巴瘤的发生。因此对于 B淋巴细胞分化的研究有着非常重要的意义。

## 1 参与早期 B细胞分化的转录因子

在 B细胞分化的早期阶段, 主要由 PU1、E2A 和 EBF 等转录因子调节。

### 1.1 PU1 PU1属 ets族转录因子, 它在造血干细胞定向分

化为髓系或淋巴系细胞的过程中起非常重要的作用。特别是对 B细胞和巨噬细胞的产生尤为重要。研究表明, 敲除 PU1基因的小鼠其髓系及淋巴系细胞发育严重受阻, 尤其是 B细胞和巨噬细胞的分化<sup>[1]</sup>。同时, PU1表达的量决定了造血干细胞向不同的方向分化, 研究表明 PU1低表达时会促使造血干细胞向 B细胞方向分化, 而 PU1高表达则抑制向 B细胞的发育促进巨噬细胞的产生。在低表达条件下, PU1上调 IL-7受体的表达, 启动 B细胞系特异基因的表达, 从而促进造血干细胞向 B细胞分化。因此, PU1是决定造血干细胞向 B细胞系分化的转录因子<sup>[2]</sup>。

**1.2 E2A** E2A是调节早期 B细胞分化的重要转录因子, 并且能激活许多 B细胞系的特异性基因, 同时 E2A 和 Pax5 协同作用能抑制非 B细胞系基因的表达。E2A编码 E12和 E47 2个蛋白, 属于碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix bHLH)转录激活因子。E12/E47可形成同源或异源二聚体, 结合免疫球蛋白增强子中 E模体 DNA序列(CACCTGC), 又称为 E蛋白。E蛋白还包括 E2-2和 HEB, 在淋巴细胞的分化过程中也起重要作用。尽管 E2A广泛分布在于各类细胞, 但在缺失该基因的小鼠中只影响 B细胞的分化, E2A被敲除后早期 B细胞发育完全停滞<sup>[3]</sup>。最近的研究表明当细胞停止生长和分化时, E2A能够阻止前 B细胞的凋亡, 在维持前 B细胞存活的过程中发挥了重要的作用。当 E2A被敲除后, B细胞会快速的死亡, 可能是由于 BCR的表达下调<sup>[4]</sup>。另外 E2A和 EBF可以协同作用调节 B细胞的分化, E2A和 EBF共同调节 Ig重链 V(D)J重排。在敲除 E2A基因的小鼠骨髓中 EBF的表达显著减少, 因此认为 E2A是 EBF的上游基因<sup>[5]</sup>。

**1.3 早期 B细胞因子(early B-cell factor, EBF)** EBF是 COE家族的成员, 具有高度保守的 DNA结合区(DNA binding domains DBDs), 和保守的 HLH基序的转录因子。它以同源二聚体的形式结合 DNA, 上调包括 Iga在内的 B细胞基因表达。EBF在 B细胞早期分化过程中起重要调控作用。在敲除 EBF基因的小鼠体内, 不能表达 λ5、VpreB、CD19、mb21(编码 Igα)和 B29(编码 Igβ)等调节 BCR的基因。在

收稿日期: 2009-03-16

作者单位: 北京世纪坛医院病理科, 北京 100038

作者简介: 吕晓涛, 男, 硕士研究生。Tel: (010) 63926212, E-mail: lx1007@yahoo.com.cn

李保玉, 男, 教授, 硕士生导师。E-mail: Libyok@sohu.com

cytoskeletal linking protein is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett* 2002, 179(1): 79-86.

[22] 吴琼燕, 万小云, 谢幸, 等. Ezrin和 fln1在子宫内膜癌中的表达及其意义 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006, 21(3): 218-222

[23] Kamakar S, Das C. Modulation of Ezrin and E-cadherin expression by IL-1beta and TGF-beta1 in human trophoblasts [J]. *J Reprod Immunol* 2004; 64(1): 29-33

[24] 魏新设, 陈奎生. 宫颈鳞癌组织中 Ezrin蛋白的表达及其意义 [J]. *中原期刊*, 2007, 34(17): 8-9.

[25] 王秋兰, 张煦, 杨国嵘, 薛永杰. 子宫颈癌中 Ezrin、IL-6和 MMP-9的表达及其与浸润和转移的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(6): 699-702.

[26] Ng T, Parsons M, Hughes W E, et al Ezrin is a downstream effector of trafficking PKC-integrin complexes involved in the control of cell motility [J]. *EMBO J* 2001, 20(11): 2723-2741.