

## • 临床经验与技术交流 •

## HPA 和 Ezrin 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义\*

孙鹏<sup>△</sup>, 杨华, 程翔, 王川, 王涛, 何永亮, 梁尚争

618000 四川 德阳, 德阳市口腔医院 口腔颌面外科(孙鹏、杨华、程翔、王川、王涛); 618000 四川 德阳, 德阳市第二人民医院 病理科(何永亮); 646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 口腔颌面外科(梁尚争)

**[摘要]** **目的:** 检测 HPA(Heparanase)和 Ezrin 在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)、癌旁组织和口腔正常组织中的表达,探寻这两种蛋白的表达情况在 OSCC 的发生发展过程中扮演的角色及其与 TNM 分期、颈淋巴转移间的关系。**方法:** 采用免疫组织化学方法检测 OSCC 患者标本 60 例,用兔抗人 HPA 和 Ezrin 多克隆抗体以及 S-P 超敏试剂盒进行染色,判断结果,统计分析,得出结论。**结果:** HPA 和 Ezrin 在口腔正常组织、癌旁组织和 OSCC 中表达逐渐增高,且 3 个组合间的表达差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );HPA 和 Ezrin 在 OSCC 组织中的表达与其 TNM 分期、颈淋巴转移间的关系具有显著相关性( $P < 0.05$ );HPA 与 Ezrin 在 OSCC 组织中的联合表达存在显著正相关性( $r = 0.998, P < 0.05$ )。**结论:** HPA 和 Ezrin 在 OSCC 的演变过程中扮演重要角色;HPA 和 Ezrin 的高表达与 OSCC 患者的 TNM 分期、颈淋巴转移间的关系具有显著相关性,能够对是否存在淋巴转移风险做出预测;HPA 与 Ezrin 在 OSCC 组织中两者联合表达能够对其预后做出初步预测和选择临床治疗方法提供临床参考。

**[关键词]** 口腔鳞状细胞癌;HPA;Ezrin;免疫组织化学

**[中图分类号]** R739.85 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.007

**引文格式:** Sun P, Yang H, Cheng X, et al. Expression of HPA and Ezrin protein in oral squamous cell carcinoma and its significance [J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6): 416-421. [孙鹏, 杨华, 程翔, 等. HPA 和 Ezrin 在口腔鳞状细胞癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6): 416-421.]

### Expression of HPA and Ezrin Protein in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Significance

Sun Peng, Yang Hua, Cheng Xiang, Wang Chuan, Wang Tao, He Yongliang, Liang Shangzheng  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Deyang Stomatology Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China (Sun Peng, Yang Hua, Cheng Xiang, Wang Chuan, Wang Tao); The Second People's Hospital of Deyang City, Deyang 618000, Sichuan, China (He Yongliang); Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liang Shangzheng)

**Corresponding author:** Sun Peng, E-mail: shdchfj130@163.com

This study was supported by Key Scientific and Technological Research Projects of Deyang (NO. 2014SZ043)

**[Abstract]** **Objective:** To detect the expression of heparanase (HPA) and Ezrin in oral squamous cell carcinoma (OSCC) tissue, adjacent tissue and normal tissue, and probe the role it plays in the development of OSCC and its relationship to TNM staging and cervical lymph node metastases. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect specimens of 60 OSCC patients. Rabbit anti human polyclonal antibodies and UltraSensitive™ SP were used for staining. **Results:** Expression of HPA and Ezrin increased gradually in normal tissue, adjacent tissue and OSCC tissue. Differences among three groups were

statistically significant ( $P < 0.05$ ). Expression of HPA and Ezrin correlated with its cervical lymph node metastases and TNM staging ( $P < 0.05$ ). There was significant positive correlation between expression of HPA and that of Ezrin ( $r = 0.998, P < 0.05$ ). **Conclusion:** HPA and Ezrin play an impor-

**[收稿日期]** 2017-10-09 **[修回日期]** 2018-04-07

**[基金项目]** \* 德阳市重点科学技术研究项目(编号: 2014SZ043)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>孙鹏, E-mail: shdchfj130@163.com

tant role in the evolution of OSCC. High expression of HPA and Ezrin in OSCC tissue significantly relates with cervical lymph node metastasis and TNM staging, which can predict the presence of cervical lymph node metastasis. 3) Expression of HPA and Ezrin in OSCC tissue can preliminarily predict the prognosis of patients, and provide a clinical reference for the selection of clinical therapies.

[Key words] Oral squamous cell carcinoma; Heparanase; Ezrin; Immunohistochemistry

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是最常见的口腔颌面部恶性肿瘤,累及消化道的始端,影响进食与功能。OSCC 的死亡率为口腔癌之首,危害极大。对于 OSCC,目前最主要的治疗方法仍为局部切除术以及颈淋巴清扫术,但术后极易复发和转移<sup>[1]</sup>。作者通过前期研究发现 Ezrin 与 OSCC 的发生、发展及预后密切相关<sup>[2]</sup>。吴祥冰等<sup>[3]</sup>研究发现 HPA 的表达上调参与了 OSCC 的侵袭和转移,可以作为预测 OSCC 患者预后的生物标志物。目前国内外文献少有关于 HPA 和 Ezrin 在 OSCC 中联合表达的研究报道。此课题通过检测 HPA 和 Ezrin 在 OSCC 中的联合表达情况,探寻两者是否能够预测 OSCC 患者的预后,并为选择临床治疗方法提供临床参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

肿瘤组织为 OSCC、癌旁组织(癌灶边界外 1cm 处且肉眼观察大体正常的组织)、正常口腔组织(唇裂修补术切除的唇部组织及口腔良性病变周围的组织)。收集德阳市口腔医院的 OSCC 患者标本 60 例:男性 37 例,女性 23 例,均不伴有其他系统恶性肿瘤或严重基础疾病,术前均未采用放化疗;病变部位:牙龈 10 例,颊部 5 例,舌部 18 例,唇部 5 例,口底 22 例;术后病理诊断证实均为 OSCC,发生颈淋巴转移者 47 例。按 WHO OSCC 临床分期标准将所有患者分为:Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期,并将Ⅰ、Ⅱ期和Ⅲ、Ⅳ期分成两个组,进行对比研究。癌旁组织 15 例,正常口腔组织 15 例。

### 1.2 主要实验试剂

兔抗人 Ezrin、HPA 多克隆抗体、超敏试剂盒 UltraSensitive™ SP、即用型 DAB (3,3'-diaminobenzidine)显色试剂盒、即用型抗体稀释液(Abcam 公司,美国)。

### 1.3 免疫组化染色

采用 EnVision 两步法,石蜡切片脱蜡至水,PBS 浸泡 5 分钟,抗原修复,PBS 冲洗 3 次,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 15 分钟,消除内源性过氧化物酶活性,PBS

冲洗,3 分钟×3 次,分别滴加 HPA、Ezrin 抗体,37℃ 孵育 2 小时,3 分钟×3 次,0.05% DAB + 0.03% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 显色,自来水充分水洗,苏木素复染,脱水透明封固。染色过程中用已知阳性切片做阳性对照,阴性对照用 PBS 代替一抗。

### 1.4 结果判定

Ezrin:以细胞膜或胞浆中呈现黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞。HPA:以细胞质、细胞膜中呈现棕褐色颗粒为阳性细胞;病理切片染色结果判定由两名有经验的病理科医师独立阅片完成,核对结果并取得共识。采用半定量标准<sup>[4]</sup>进行判定,即以阳性细胞的百分比和染色强度判定,将每张切片随机选取 5 个高倍视野,计数 100 个细胞,阳性细胞所占百分比分级标准为:≤5%计 0 分,6%~25%计 1 分,26%~50%计 2 分,51%~75%计 3 分,>75%计 4 分;细胞染色强度记分标准:黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;两者相乘的积:0~1 分为阴性(-);2~6 分为阳性(+);8~12 分为强阳性(++)。(-):不表达;(+)、(++):阳性表达。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行  $\chi^2$  检验,差异具有统计学意义则必须  $P < 0.05$ 。联合表达相关性采用 Spearman 等级因素进行分析,以  $P < 0.05$  具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPA、Ezrin 在 OSCC 组织、癌旁组织、正常组织中的表达

Ezrin 在 3 组组织中表达的情况见图 1A、B、C。HPA 在 3 组组织中表达的情况见图 2A、B、C。正常组织组:HPA、Ezrin 阳性表达率分别为 26.67%、20.00%;癌旁组织组:HPA、Ezrin 阳性表达率分别为 40.00%、46.67%;OSCC 组织组:HPA、Ezrin 阳性表达率分别为 71.67%、73.33%。结果显示:OSCC 组织中 HPA、Ezrin 的表达率高于癌旁组织组和口腔正常组织组,3 组间呈现明显的递减趋势,3 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 HPA、Ezrin 两者在 OSCC 的演变过程中或许扮演着重要角色(表 1)。

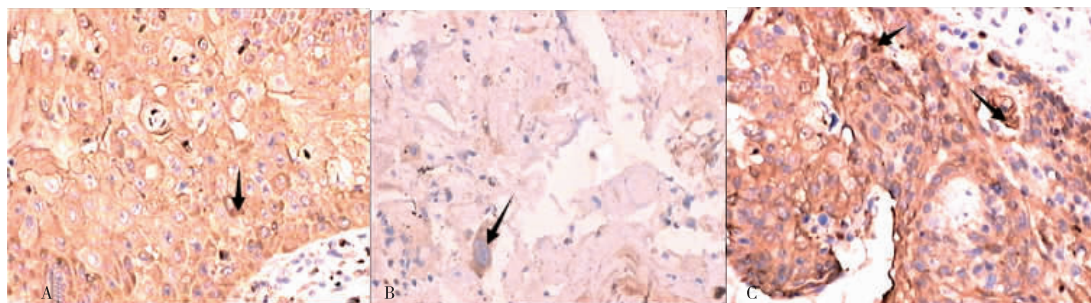


图 1 Ezrin 表达情况的免疫组织化学染色

蛋白在细胞膜和胞浆的阳性表达,呈黄色或棕黄色颗粒,如黑色箭头所示。A,Ezrin 在正常组织中的表达(200 倍);B,Ezrin 在癌旁组织中的表达情况(200 倍);C,Ezrin 在 OSCC 中的表达情况(200 倍)。

Figure 1. Expression of Ezrin by Immunohistochemical Staining

The positive expression of protein in membrane and cytoplasm is shown in yellow or tan particles (as indicated by the black arrow). Panel A shows the expression of Ezrin in normal tissue (×200). Panel B shows the expression of Ezrin in adjacent tissue (×200). Panel C shows the expression of Ezrin in OSCC (×200).

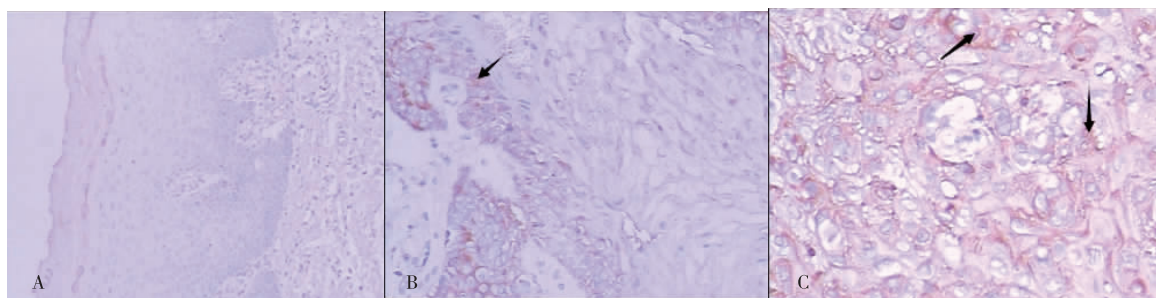


图 2 HPA 表达情况的免疫组织化学染色

蛋白在细胞膜和胞浆的阳性表达,呈棕褐色颗粒,如黑色箭头所示。A,HPA 在正常组织中的表达(200 倍);B,HPA 在癌旁组织中的表达情况(200 倍);C,HPA 在 OSCC 中的表达情况(200 倍)。

Figure 2. Expression of HPA by immunohistochemical staining

The positive expression of protein in membrane and cytoplasm is shown in brown particles (as indicated by the black arrow). Panel A shows the expression of HPA in normal tissue (×200). Panel B shows the expression of HPA in adjacent tissue (×200). Panel C shows the expression of HPA in OSCC (×200).

表 1 HPA、Ezrin 在 OSCC 组织、癌旁组织、正常组织中的表达(例)

Table 1. The Expression of HPA and Ezrin in OSCC, Adjacent and Normal Tissue(n)

| Group    | n  | -  | +  | Positive rate of HPA(%) | $\chi^2$ | P     | -  | +  | Positive rate of Ezrin(%) | $\chi^2$ | P     |
|----------|----|----|----|-------------------------|----------|-------|----|----|---------------------------|----------|-------|
| Normal   | 15 | 11 | 4  | 26.67                   | 12.690   | 0.002 | 12 | 3  | 20.00                     | 15.556   | 0.000 |
| Adjacent | 15 | 9  | 6  | 40.00                   |          |       | 8  | 7  | 46.67                     |          |       |
| OSCC     | 60 | 17 | 43 | 71.67                   |          |       | 16 | 44 | 73.33                     |          |       |

表 2 HPA、Ezrin 在 OSCC 组织中的表达与临床参数的关系(例)

Table 2. The Expression of HPA and Ezrin in OSCC Tissue and Its Relationship to Clinical Parameters (n)

| Clinical parameter    | -  | +  | Positive rate of HPA (%) | $\chi^2$ | P     | -  | +  | Positive rate of Ezrin (%) | $\chi^2$ | P     |
|-----------------------|----|----|--------------------------|----------|-------|----|----|----------------------------|----------|-------|
| TNM                   |    |    |                          | 4.356    | 0.037 |    |    |                            | 4.022    | 0.045 |
| I、II                  | 11 | 19 | 63.30                    |          |       | 12 | 18 | 60.00                      |          |       |
| III、IV                | 4  | 26 | 86.70                    |          |       | 5  | 25 | 83.30                      |          |       |
| Lymph node metastasis |    |    |                          | 9.011    | 0.003 |    |    |                            | 10.320   | 0.001 |
| Yes                   | 9  | 38 | 80.85                    |          |       | 8  | 39 | 82.98                      |          |       |
| No                    | 8  | 5  | 33.30                    |          |       | 8  | 5  | 38.46                      |          |       |

## 2.2 HPA、Ezrin 在 OSCC 组织中的表达与临床参数的关系

HPA、Ezrin 表达:OSCC I ~ II 级组表达阳性率为 63.3%、60.0%,OSCC III ~ IV 级组表达阳性率为 86.70%、83.30%,分别两者之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明 TNM 分期越高其阳性表达率越高,表明 OSCC 中 HPA、Ezrin 的表达与其临床分期相关;OSCC 患者伴淋巴结转移组阳性表达率为 80.85%、82.98%,而不伴淋巴结转移组阳性表达率为 33.30%、38.46%,分别两组之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明 OSCC 中 HPA、Ezrin 蛋白的表达与淋巴结转移有关,表达越高表示发生淋巴结转移的几率越大(表 2)。

## 2.3 OSCC 组织中 HPA 与 Ezrin 表达的相关性

通过 Spearman 相关性分析结果发现 HPA 与 Ezrin 在 OSCC 组织中的表达存在显著正相关( $r = 0.998, P = 0.000, P < 0.05$ )(表 3)。

表 3 HPA、Ezrin 在 OSCC 组织中的表达相关关系(例)

Table 3. The Correlation between the Expression of HPA and That of Ezrin in OSCC Tissue (n)

| Ezrin | HPA |    | Total |
|-------|-----|----|-------|
|       | -   | +  |       |
| +     | 35  | 9  | 44    |
| -     | 8   | 8  | 16    |
| Total | 43  | 17 | 60    |

## 3 讨论

恶性肿瘤重要的生物学特征是侵袭和转移,肿瘤细胞通过穿越由细胞外基质和基底膜组成的组织学屏障来完成侵袭和转移。HPA 存在于人类多种肿瘤中,与癌细胞的浸润与转移呈正相关,与患者的总体生存率呈负相关<sup>[5-6]</sup>,参与多种恶性肿瘤的侵袭和转移<sup>[7-9]</sup>。研究证实,作为一种癌基因,HPA 基因在胰腺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中表达上调,并参与了肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[10-11]</sup>。Vlodavsky 等<sup>[12]</sup>研究证实,HPA 基因参与恶性肿瘤侵袭和转移的机制主要为降解硫酸乙酰肝素蛋白多糖,破坏细胞外基质和基底膜的组织学屏障功能,从而促成肿瘤侵袭和转移。Pisano 和 Masola 的研究组均发现<sup>[13-14]</sup>,HPA 高表达与肿瘤的转移存在密切关系,在肿瘤侵袭和转移的过程中扮演重要角色,或可作为肿瘤治疗的潜在靶点。吴祥冰等<sup>[3]</sup>对舌癌患者 HPA 基因的表达水平进行了检测,发现其表达水平均显著高于正常口腔黏膜上皮细胞,转移病灶组织

中 HPA 基因的 mRNA 水平和蛋白水平均显著高于原发病灶组织,HPA 表达与 OSCC 患者的淋巴结转移和 TNM 分期显著相关,这与本试验的研究结果相吻合,说明通过不同的实验方法得出的结论相同,增加了实验结论的可信度和可靠性。国外学者研究唾液腺肿瘤时发现<sup>[15]</sup>,HPA 表达水平较高的患者中存活率降低,将 HPA 作为判断口腔肿瘤患者预后一个重要指标。王新等<sup>[16]</sup>研究发现口腔癌中 HPA 的表达与癌细胞的侵袭和转移密切相关。吴祥冰等<sup>[3]</sup>认为 HPA 在正常口腔黏膜组织为阴性染色,在未发生淋巴结转移的 OSCC 中呈低表达,在发生淋巴结转移的 OSCC 呈高表达。这与本试验的结果得出的结论具有一致性,即 OSCC 组织中 HPA 呈高表达状态预示着 OSCC 患者的临床分期越高、转移越早、预后越差。

以往的研究证实:Ezrin 在 OSCC 中呈高表达,预示了癌组织的侵袭和转移的能力越强,预后越差。Ezrin 通过磷酸化激活,介导膜与细胞骨架进行连接,使得细胞出现运动、迁移、有丝分裂等,证实 Ezrin 在细胞的生理功能改变中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。Ezrin 与细胞表面受体相互作用,导致肿瘤细胞从原发灶脱落、侵入邻近组织及脉管系统,破坏基底膜后在靶器官形成转移灶。Ezrin 能够破坏细胞黏附功能,同时破坏 E-cadherin,增强肿瘤细胞的运动能力,引起肿瘤细胞脱落,发生转移。Ezrin 还具有减少细胞聚集,增宽细胞间隙,产生伪足,增强其运动能力,使其侵袭力增强的作用<sup>[18]</sup>。Ezrin 具有破坏细胞-细胞间通讯连接使肿瘤转移能力增强的作用<sup>[19]</sup>,促进由 Rho 介导的 Rho 因子参与的信号转导过程,导致肿瘤发生转移<sup>[20]</sup>。

HPA 与 Ezrin 同样具有促进肿瘤细胞侵袭和转移的作用,其作用机制有所不同,但是结果一致。本研究结果显示:HPA 与 Ezrin 在 OSCC 组织中的联合表达存在显著正相关,两者在正常口腔组织、癌旁组织、OSCC 组织中表达逐步升高,正常组织和癌旁组织之间的表达差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 HPA 和 Ezrin 在 OSCC 发生发展的早期阶段即发生变化,且扮演重要角色。OSCC 患者伴有与不伴有颈淋巴转移组之间的表达差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示在 OSCC 是否发生转移的过程中 HPA 和 Ezrin 发挥重要作用。因本课题在前期研究中发现 Ezrin 在 OSCC 分化程度不同的组间、患者年龄和性别的表达差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),所以在此实验中没有将其作为研究对照项目。刘艳

华<sup>[21]</sup>的研究表明:患者的 TNM 分期越高、组织学分级越高,HPA 的表达就越高,提出 HPA 能够作为潜在的诊断标志物,具有较高的诊断价值;并通过检测细胞角蛋白 19、乙酰肝素酶在口腔鳞状细胞癌中的联合表达得出两者联合表达更加具有临床价值。吴国民等<sup>[22]</sup>研究发现 Ezrin 蛋白的表达与 OSCC 发生和发展关系密切,检测该指标有助于判断 OSCC 的病理分级、临床分期和预后的关系。由此可见,两种蛋白的单独表达均能够对 OSCC 的病理分级、临床分期和预后做出预测,两者同时联合表达就能够提高预测的可靠性和准确性。郭春红等<sup>[23]</sup>在对结直肠癌的研究中应用 CDX-2 与 CK7 和 CK20 的联合表达,发现三者联合表达有助于鉴别诊断原发卵巢癌与结直肠癌卵巢转移,提高了卵巢转移灶切除的机会,从而延长了结直肠癌卵巢转移患者的生存期。Sanderson 等<sup>[24]</sup>研究发现 HPA、基质金属蛋白酶-9 在肿瘤侵袭、微淋巴管生成中发挥重要作用,将会成为肿瘤治疗的热点之一。这都充分说明联合表达更有利于对肿瘤患者的预后判断和治疗。结合以往的研究和本次实验结果,我们认为 HPA 与 Ezrin 的联合表达能够给临床医师对 OSCC 患者的预后判断和治疗方法的选择提供参考依据,提示临床医师在对病变组织(包括癌前病变)进行活体组织检验时,就对 HPA 和 Ezrin 进行检测,出现两者联合高表达者,需要扩大切除范围和/或颈淋巴清扫范围,术后配合序列治疗,期望获得较好的预后。

综上所述,HPA 和 Ezrin 在 OSCC 的演变过程中扮演重要角色;HPA 和 Ezrin 的表达水平能够对 OSCC 患者是否具有颈淋巴转移的潜在风险做出预测;两者在正常组织、癌旁组织、OSCC 中的表达呈现逐步增高趋势,参与了 OSCC 的侵袭和转移,两者联合表达能够对 OSCC 患者的预后做出初步预测,并为选择临床治疗方法提供临床参考。

**作者声明:**本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

**利益冲突:**本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

## [参考文献]

- [1] 郑建伟,利小平,董俊英,等. 构建以 RACK1 为核心口腔鳞状细胞癌差异基因间相互作用的关系网络. 中国组织工程研究, 2015,19(18):2911-2916.
- [2] 孙鹏,成方静,江涛,等. 肿瘤转移蛋白-Ezrin 在口腔鳞状细胞癌中的表达. 国际口腔医学杂志,2013,40(1):6-9.
- [3] 吴祥冰,王荣艳,龚中坚,等. HPA 在不同转移潜能口腔鳞癌中的表达及临床意义. 中华医学杂志,2016,96(38):3047-3052.
- [4] Kamat AA, Feng S, Agoulink IU, et al. The role of relaxin in endometrial cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2006,5(1):71-77.
- [5] Lerner I, Hermano E, Zcharia E, et al. Heparanase powers a chronic inflammatory circuit that promotes colitis-associated tumorigenesis in mice[J]. J Clin Invest, 2011,121(5):1709-1721.
- [6] 张友磊,傅志仁,陈学云,等. 乙酰肝素酶反义寡核苷酸对人乳腺癌细胞株侵袭力的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志,2004,21(3):367-369.
- [7] Tang B, Xie R, Qin Y, et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes gastric cancer invasion through cooperating with c-Myc to upregulate heparanase expression[J]. Oncotarget, 2016,7(10):11364-11379.
- [8] Zhang W, Chan H, Wei L, et al. Overexpression of heparanase in ovarian cancer and its clinical significance[J]. Oncol Rep, 2013,30(5):2279-2287.
- [9] Mikami S, Oya M, Shimoda M, et al. Expression of heparanase in renal cell carcinomas: implications for tumor invasion and prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2008,14(19):6055-6061.
- [10] Meirovitz A, Hermano E, Lerner I, et al. Role of heparanase in radiation enhanced invasiveness of pancreatic carcinoma[J]. Cancer Res, 2011,71(7):2772-2780.
- [11] Zeng C, Ke ZF, Luo WR, et al. Heparanase overexpression participates in tumor growth of cervical cancer in vitro and in vivo[J]. Med Oncol, 2013,30(1):403.
- [12] Vlodayvsky I, Ilan N, Nag, gi A, et al. Heparanase: structure, biological functions. and inhibition by heparin-derived mimetics of heparan sulfate[J]. Curr Pharm Des, 2007,13(20):2057-2073.
- [13] Pisano C, Vlodayvsky I, Ilan N, et al. The potential of heparanase as a therapeutic target in cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2014,89(1):12-19.
- [14] Masola V, Secchi MF, Gambaro G, et al. Heparanase as a target in cancer therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014,14(3):286-293.
- [15] Jackson LL, Wade Z, Hessler RB, et al. Quantitative analysis of syndecan-1 expression in dysplasia and squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. Laryngoscope, 2007,117(5):868-871.
- [16] 王新,任国欣,郭伟. 乙酰肝素酶在头颈部恶性肿瘤中表达的研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志,2011,21(3):223-225.
- [17] Louvel-Valle S. ERM proteins: from cellular architecture to cell signaling[J]. Biol Cell, 2000,92(5):305-316.
- [18] Yu Y, Khan J, Khanna C, et al. Expression profiling identifies the cyto-skeletal organizer Ezrin and the developmental homeoprotein Six1 as key metastatic regulators[J]. Nat Med, 2004,10(2):

- 175-181.
- [19] Pujuguet P, Del Maestro L, Gautreau A, et al. Ezrin regulates E-cadherin -dependent adherens junction assembly through Rac1 activation[J]. Mol Biol Cell, 2003,14(5):2181-2191.
- [20] Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002,3(8):586-599.
- [21] 刘艳华. 口腔鳞状细胞癌组织中细胞角蛋白 19、乙酰肝素酶的表达及检测意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016,23(3):291-293.
- [22] 吴国民, 张明君, 王凤丽等. Ezrin 蛋白在口腔鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 口腔医学研究, 2009,25(6):744-747.
- [23] 郭春红, 成科, 唐源, 等. 结直肠癌卵巢转移组织中 CDX-2 与 CK7 和 CK20 的表达及其临床意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2016,29(6):310-314.
- [24] Sanderson RD, Iozzo RV. Targeting heparanase for cancer therapy at the tumor-matrix interface[J]. Matrix Biol, 2012,31(5):283-284.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计: 应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表明, 要合理安排纵横表目(三线表), 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 应尽可能给出统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等)和具体的  $P$  值(如  $P = 0.0238$ ); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

本刊编辑部