论著

文章编号:1000-5404(2005)02-0170-03

肺癌根治术后 sICAM-1 水平的变化及其意义

周人杰[1],肖颖彬[2],简华刚[3],张国强[1] (第三军医大学:[1]新桥医院胸外科,[2]新桥医院心血管外科,重庆 400037;[3]大坪医院野战外科研究所全军创伤中心,重庆 400042)

提 要:目的 了解可溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM-1)在肺癌患者血清中的表达状况及手术前后 sICAM-1 水平的变化趋势,探讨检测血清 sICAM-1 在肺癌鉴别诊断、病情判断及转移中的作用。**方法** 本实验以肺癌手术切除标本、正常肺组织、肺癌及肺良性病变患者血清为研究对象,采用免疫组化、酶联免疫吸附试验方法进行了研究。**结果** 肺癌患者组血清 sICAM-1 水平明显高于肺良性病变组($P<0.01$);且Ⅲ-Ⅳ期组高于Ⅰ-Ⅱ期组($P<0.05$);ICAM-1 阳性表达组血清 sICAM-1 含量较 ICAM-1 阴性组高;转移组含量较无转移组高($P<0.05$);与肺癌术前比,根治组术后 3 d 血清 sICAM-1 水平明显升高($P<0.01$),术后 7 d 出现下降趋势,术后 14 d 根治组血清 sICAM-1 水平明显低于术前水平($P<0.01$),而探查组与术前比无明显变化。**结论** 肺癌患者血清中 sICAM-1 水平增高提示肺癌晚期、有淋巴结转移、预后差;肺癌根治术后 14 d 血清 sICAM-1 水平明显低于术前水平,检测血清 sICAM-1 水平有助于判断病情及手术治疗效果。

关键词: sICAM-1;ICAM-1;肺癌;肺癌根治术

中图法分类号: R446.1; R730.3; R734.2 **文献标识码:** A

Clinical significance of the serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients undergoing radical resection of lung cancer

ZHOU Ren-jie[1], XIAO Yin-bin[2], JIAN Hua-gang[3], ZHANG Guo-qiang[1] ([1]Department of Thoracic Surgery, [2]Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, 400037, [3]Trauma Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: To investigate the expressions and changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in lung cancer patients before and after operation and the roles of sICAM-1 in differential diagnosis, metastatic potential, and prognosis. **Methods** From 2002 to 2003, a total of 17 samples of lung carcinoma tissues and sera were studied. The other 11 non-cancer patients were employed as the controls. Cell surface sICAM-1 levels were analyzed by immunohistochemistry method and ELISA. **Results** The serum sICAM-1 concentration in the cancer patients was (432.0 ± 124.4) ng/ml. In the controls, however, the serum concentration of sICAM-1 was (262.3 ± 77.7) ng/ml. In patients with lung cancer, the serum concentration of sICAM-1 was significantly higher than that of the controls ($P<0.01$). In addition, the difference in the serum concentrations was significant between the patients with Ⅰ-Ⅱ and Ⅲ-Ⅳ stages ($P<0.05$). The serum concentration in group with positive ICAM-1 was higher than that in group with negative ($P<0.05$). Futhermore, compared with the peropertive level, the concentration of sICAM-1 in the radical operation group was significantly increased at 3 d after operation, but decreased at 7 d, and decreased significantly at 2 weeks ($P<0.01$). However, no significant difference was found in the explorative group before and after operation ($P>0.05$). **Conclusion** The serum sICAM-1 concentrations in lung cancer patients may play an important role in staging and may also serve as a useful indicator of advanced disease.

Key words: lung cancer; soluble intercellular adhesion molecule-1; intercellular adhesion molecule-1; lung cancer; radical operation

介导细胞粘附作用的细胞表面粘附分子的表达及其在肿瘤转移中的作用,是目前肿瘤研究中的一个热点[1]。细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及可溶性 ICAM-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的表达在肿瘤的诊断、病

作者简介:周人杰(1971-),男,浙江省慈溪市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事肺癌诊治方面的研究。电话:(023)68774724

收稿日期:2004-07-04;修回日期:2004-11-15

程进展、转移潜能与预后判断方面有很大的潜在价值，受到众多学者关注[2]。本试验以肺癌手术切除标本、正常肺组织、肺癌及肺良性病变患者血清为研究对象，采用免疫组化、酶联免疫吸附试验方法进行了研究。目的在于了解 sICAM-1 在肺癌患者血清中的表达状况及手术前后血清 sICAM-1 水平的变化趋势，探讨检测血清 sICAM-1 水平在肺癌鉴别诊断、病情判断及转移中的作用。

1　材料与方法

1.1　临床资料

肺癌患者血清及手术切除标本均取自第三军医大学新桥医院胸外科。2002－2003 年的术后皆得到病理证实的肺癌标本 17 例，常规固定，石蜡包埋，4 μm 连续切片。每例肺癌均按国际肺癌分期分为Ⅰ～Ⅳ期(UICC，1997)，于术前 1 d、术后 3、7、14 d 分别采血，分离血清，保存；另取肺良性病变血清 11 例，其中肺错构瘤 2 例、肺炎性假瘤 3 例、肺结核 6 例；所有患者术前、后均未进行生物及激素治疗。

1.2　免疫组化法检测肺癌组织 ICAM-1 表达

鼠抗人 ICAM-1 单抗为美国 ZYMED 公司产品，采用北京中山公司 S-P 免疫组化试剂盒，按产品说明书提供的步骤进行操作。

1.3　酶联免疫吸附试验检测 sICAM-1 水平

人 sICAM-1(CD54) ELISA 试剂盒为美国 Ancell 公司产品，按说明书提供的步骤进行操作。以药盒提供的阳性片为阳性对照，用 TBS 代替一抗为阴性对照。

1.4　统计学处理

计数资料数据比较用 χ^2 检验，计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用方差分析。

2　结果

2.1　肺癌、肺良性病变血清 sICAM-1 水平

肺癌组血清 sICAM-1 水平[(432.0 ± 124.4) ng/ml，$n = 17$]较肺良性病变组[(262.3 ± 77.7) ng/ml，$n = 11$]明显升高，两者相比相差非常显著($P < 0.01$)。

2.2　肺癌临床病程、组织类型与血清 sICAM-1 水平的关系

Ⅲ-Ⅳ期肺癌组血清 sICAM-1 含量[(484.3 ± 116.0) ng/ml，$n = 12$]高于Ⅰ-Ⅱ期组[(336.1 ± 74.5) ng/ml，$n = 5$]，两者比较相差显著($P < 0.05$)。转移组血清 sICAM-1 含量[(484.3 ± 116.0) ng/ml，$n = 11$]高于无转移组[(336.1 ± 74.5) ng/ml，$n = 6$]，两者相比相差显著($P < 0.05$)。各组织类型间血清 sICAM-1含量[鳞癌(464.7 ± 149.5) ng/ml，$n = 8$；腺癌(374.4 ± 95.5) ng/ml，$n = 6$；小细胞癌(422.5 ± 132.7) ng/ml，$n = 3$]均无显著差异。

2.3　血清 sICAM-1 水平与肿瘤组织 ICAM-1 表达的关系

ICAM-1 阳性表达组血清 sICAM-1 含量[(475.3 ± 114.0) ng/ml，$n = 11$]高于 ICAM-1 阴性组[(328.2 ± 83.9) ng/ml，$n = 6$]，两者相比有显著性差异($P < 0.05$)。另外 3 例小细胞肺癌标本ICAM-1 染色均为阴性。

2.4　肺癌术前、术后血清 sICAM-1 水平变化

见表 1，与肺癌术前比，根治组术后 3 d 血清 sICAM-1 水平明显升高($P < 0.01$)，术后 7 d 出现下降趋势，术后 14 d 根治组血清 sICAM-1 水平明显低于术前水平($P < 0.01$)，而探查组术前、后无明显变化。

表 1　肺癌术前、术后血清 sICAM-1 含量变化(ρ_B/ng·ml^{-1})

Tab 1　Comparison of sICAM-1 contents before and after operation (ρ_B/ng·ml^{-1})

Group	n	Before operation	After operation		
		1 d	3 d	7 d	14 d
Radical operation	13	395.2 ± 96.6	518.5 ± 83.8*	334.4 ± 88.2@	262.6 ± 70.7*@
Explorative group	4	551.7 ± 142.3#	473.7 ± 163.1	449.4 ± 166.5	552.2 ± 121.4#

*：$P < 0.01$，*vs* before operation；@：$P < 0.01$，at 3 d after operation；#：$P < 0.01$，*vs* radical operation group

3　讨论

ICAM-1 又称 CD54，属于免疫球蛋白超家族，是淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)的配体。在多种类型的肿瘤细胞中存在 ICAM-1 的过表达，报道较多的有黑色素瘤、肾癌、肝癌、卵巢癌等[3,4]。由于 ICAM-1 直接与淋巴细胞的功能密切相关[5]，探索 ICAM-1 分子在肿瘤的侵袭、转移及机体抗肿瘤免疫中的作用，日益受到研究者的关注。近年来，研究人员发现了存在于人血清或肿瘤细胞株培养上清液中的可溶性 ICAM-1(sICAM-1)。sICAM-1 分子几乎包含了膜结合 ICAM-1 分子的所有细胞外结构区，因而具有与 LFA-1 结合的能力。当其与 LFA-1 结合后可以阻断免疫效应细胞对靶细胞的有效识别，中断激活静止 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞所必需的信号[6]，抑制了 NK 细胞，LAK 细胞的细胞毒性作用，以此打断机体对肿瘤的免疫监视、杀伤作用[7]；随着 sICAM-1 不断进入血循环，就形成了一个肿瘤细胞逃脱机体免疫系统攻击的防御环境。我们的研究表明，在肺癌宿主血清中 sICAM-1 水平是明显升高的，较肺良性病变(肺错构瘤、炎性假瘤、肺结核等)相比，有非常显著差异($P < 0.01$)。Ⅲ-Ⅳ期组明显高于Ⅰ-Ⅱ期组($P < 0.05$)；有转移组明显高于无转移组($P < 0.05$)；并且血清 sICAM-1 水平与肿瘤组织 ICAM-1 表达具有较好的一致性，ICAM-1 阳性组较 ICAM-1 阴性组显著增高($P < 0.05$)；在不同组织学类型、不同分化程度之间我们未发现显著差异。此结果同 Kamiyoshihara 等[8]的研究结论相一致。

我们在本试验中首次检测了肺癌手术前后血清

sICAM-1 水平的变化，以期了解肺癌根治术后，血清 sICAM-1的变化趋势。结果显示：与肺癌术前比，根治组术后 3 d 血清 sICAM-1 水平明显升高，术后 7 d 出现下降趋势，术后 14 d 根治组血清 sICAM-1 水平明显低于术前水平，而探查组术前、后无明显变化。由此我们推测肺癌患者血清中的 sICAM-1 水平一定程度上反映了机体瘤负荷的大小；根治术后由于瘤负荷的减轻，sICAM-1水平明显下降，而作为对照的探查手术组，由于瘤负荷依然存在，sICAM-1 水平无明显变化。高浓度的 sICAM-1 可以抑制宿主的免疫反应；Becker 等[9]的体外实验研究已证实：50 ng/ml 和 1 000 ng/ml 的重组 sICAM-1 蛋白能显著抑制非 MHC 限制的和 T 细胞介导的细胞毒性；因此，肺癌患者血清 sICAM-1 水平又从其中一个侧面反映了机体的免疫抑制状态，肺癌根治术后 sICAM-1 水平的变化趋势在一定程度上反映了机体免疫功能的变化规律。张国强等[10]对肺癌根治术后早期机体免疫功能变化的研究发现：肺癌根治术后 1 d，$CD8^+$ T 细胞 IL-2R 减少，$CD4^+/CD8^+$ T 细胞比例下降，术后 7 d 逐渐回升，术后 2 周较术前 $CD8^+$ T 细胞，IL-2R 明显增加，$CD4^+/CD8^+$ T 细胞比例增高，NK 细胞活性增强；亦即肺癌根治术后 1 周内患者免疫功能是受抑制的，而术后 2 周会逐渐恢复，甚至超越术前状态。这与我们的结果是一致的。由此，我们认为检测术前、术后 sICAM-1 水平，有利于了解手术治疗的效果，长期监测肺癌术后患者血清 sICAM-1 水平，对于判断肿瘤复发及预后可能具有较大价值，有关研究尚需进一步进行。

对于肿瘤宿主血清 sICAM-1 来源存在争论，有学者认为 sICAM-1 来源于肿瘤细胞本身即 ICAM-1 自肿瘤细胞表面脱落进入血循环[11]。亦有人认为 sICAM-1 来源于内皮细胞，而肿瘤细胞产生的 IL-1α 上调了内皮细胞分泌 sICAM-1 水平[12]。我们的研究发现：①肺癌细胞 ICAM-1 阳性表达组血清 sICAM-1 水平明显高于阴性组；②术后 2 周，根治组瘤负荷减轻后，血清 sICAM-1明显下降，而探查组不下降；③我们的系列研究还发现：A549 细胞培养上清液，在无干扰因素存在时，检测不到 sICAM-1 表达（<0.625 ng/ml），当用 IL-1 处理后，ICAM-1 升高，同时可检测到 sICAM-1［(3.01 ± 0.75) ng/ml］[13]。由此肺癌组织是否表达 ICAM-1 与 sICAM-1 水平有较好的相关性，但肿瘤细胞表面脱落的 ICAM-1，可能并不是血清 sICAM-1 的惟一来源，我们发现在 3 例 SCLC 中，肿瘤组织不表达 ICAM-1，但患者血清 sICAM-1 水平却是增高的，所以，可能有多种机制参与了 sICAM-1 水平的升高；高水平的 sICAM-1 通过阻断机体免疫系统对肿瘤的免疫监视、杀伤作用，而形成一个肿瘤细胞的“免疫逃逸环境”；最终导致了病情的迅速恶化和不良预后。

参考文献：

[1] Alexiou D, Karayiannakis A J, Syrigos K N, *et al*. Serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumour surgery [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(18): 2392 - 2397.

[2] Esposito V, Groeger A M, De Luca L, *et al*. Expression of surface protein receptors in lung cancer [J]. Anticancer Res, 2002, 22(6C): 4039 - 4043.

[3] O'Hanlon D M, Fitzsimons H, Lynch J, *et al*. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(17): 2252 - 2257.

[4] Alexiou D, Karayiannakis A J, Syrigos K N, *et al*. Clinical significance of serum levels of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in gastric cancer patients[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(2): 478 - 485.

[5] Vanky F, Wang P, Patarroyo M, *et al*. Expression of the adhesion molecule ICAM-1 and major histocompatibility complex class I antigens on human tumor cells is required for their interaction with autologous lymphocytes *in vitro*[J]. Cancer Immunol Immunother, 1990, 31(1): 19 - 27.

[6] Katsumoto Y, Monden T, Takeda T, *et al*. Analysis of cytotoxic activity of the $CD4^+$ T lymphocytes generated by local immunotherapy[J]. Br J Cancer, 1996, 73(1): 110 - 116.

[7] Muralikrishna K, Varalakshmi C, Khar A. Differential modulation of LAK and ADCC functions of natural killer cells from AK-5 tumor-bearing rats by IL-2, IL-12 and IFN-gamma. [J]. Cytokines Cell Mol Ther, 1997, 3(1): 51 - 58.

[8] Kamiyoshihara M, Kawashima O, Otani Y, *et al*. Clinical significance of the preoperative serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 in non-small cell lung cancer [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2002, 43(5): 729 - 734.

[9] Becker J C, Termeer C, Schmidt R E, *et al*. Soluble intercellular adhesion molecule-1 inhibits MHC-restricted specific T cell/tumor interaction [J]. J Immunol, 1993, 151(12): 7224 - 7232.

[10] 张国强，路作新. 肺癌根治术后早期机体免疫功能的变化[J]. 中华胸心血管外科杂志，1996, 12(2): 86 - 88.

[11] Momosaki S, Yano H, Ogaswawara S, *et al*. Expression of intercellular adhesion molecule 1 in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1995, 22(6): 1708 - 1713.

[12] Fonsatti E, Altomont M, Coral S, *et al*. Tumour-derived interleukin 1alpha (IL-1alpha) up-regulates the release of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) by endothelial cells[J]. Br J Cancer, 1997, 76(10): 1255 - 1261.

[13] 周人杰，肖颖彬，张国强，等. 3 种干扰因子对人肺癌细胞株 A549 体外增殖、侵袭力及 ICAM-1 表达的调节作用[J]. 第三军医大学学报，1999, 21(12): 899 - 901.

（编辑 张大春）