

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.014

· 临床研究 ·

血清细胞间黏附分子-1 在胰腺癌诊断和预后评估中的价值

汪洋, 汪群, 张峰(湖北省肿瘤医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430079)

[摘要] **目的:** 探讨血清细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在胰腺癌诊断和预后评估中的价值。**方法:** 选取2015年4月至2017年12月在湖北省肿瘤医院肝胆胰外科就诊的胰腺癌患者80例(胰腺癌组)、胰腺良性疾病患者40例(良性疾病组)及同期健康体检者30例(对照组)。分别检测3组人群血清ICAM-1和CA19-9水平;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析ICAM-1对胰腺癌的诊断特性,采用COX回归模型分析血清ICAM-1与胰腺癌患者预后是否独立相关。**结果:** 胰腺癌组ICAM-1和CA19-9水平明显高于良性疾病组和对照组(均 $P<0.01$),良性疾病组CA19-9水平明显高于对照组($P<0.01$)。血清ICAM-1、CA19-9以及两者联合的曲线下面积(AUC)为0.732(95%CI: 0.658~0.807, $P=0.000$)、0.691(95%CI: 0.620~0.762, $P=0.000$)、0.747(95%CI: 0.674~0.821, $P=0.000$);ICAM-1与CA19-9之间呈显著正相关($r=0.472, P=0.000$)。血清ICAM-1 $<2\ 308\ \text{U/ml}$ 患者的生存时间明显长于 $\geq 2\ 308\ \text{U/ml}$ 的患者($\chi^2=28.357, P=0.000$);ICAM-1 $\geq 2\ 308\ \text{U/ml}$ 是患者预后的独立影响因子,其OR为3.08(2.14~7.23)。**结论:** 血清ICAM-1有助于胰腺癌的早期诊断和预后评估。

[关键词] 胰腺癌;细胞间黏附分子-1;CA19-9;诊断;预后

[中图分类号] R735.9; R392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)03-0333-05

Diagnostic and prognostic value of serum intercellular adhesion molecule-1 level in pancreatic cancer

WANG Yang, WANG Qun, ZHANG Feng (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cancer Hospital of Hubei Province, Wuhan 430079, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) for the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. **Methods:** Eighty patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group), forty patients with benign pancreatic disease (benign disease group) who were admitted to Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery in Cancer Hospital of Hubei Province from April 2015 to December 2017 were included in the study; and thirty healthy subjects during the same period were included as control. Serum ICAM-1 and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were determined in all the three groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic characteristics of ICAM-1 for pancreatic cancer. The COX regression model was used to analyze whether serum ICAM-1 was independently associated with the prognosis of patients with pancreatic cancer. **Results:** The levels of ICAM-1 and CA19-9 in pancreatic cancer group were significantly higher than those in benign disease group and control group ($P<0.01$). The level of CA19-9 in benign disease group was significantly higher than that in control group ($P<0.01$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum ICAM-1, CA19-9 and the combinations of both was 0.732 (95% CI: 0.658-0.807, $P=0.000$), 0.691 (95% CI: 0.620-0.762, $P=0.000$), and 0.747 (95% CI: 0.674-0.821, $P=0.000$), respectively. There was a significant positive correlation between ICAM-1 and CA19-9 ($r=0.472, P=0.000$). The survival time of patients with serum ICAM-1 $<2\ 308\ \text{U/ml}$ was significantly longer than that of patients with ICAM-1 $\geq 2\ 308\ \text{U/ml}$ ($\chi^2=28.357, P=0.000$); COX regression analysis showed that ICAM-1 $\geq 2\ 308\ \text{U/ml}$ was an independent influence factor for prognosis, with an OR of 3.08 (2.14-7.23). **Conclusion:** Serum ICAM-1 contributes to the early diagnosis and prognosis evaluation of pancreatic cancer.

[Key words] pancreatic cancer; intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1); CA19-9; diagnosis; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(3): 333-337. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.014]

[基金项目] 湖北省自然科学基金资助项目(No. 2017CFC827)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2017CFC827)

[作者简介] 汪洋(1980-),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤治疗的研究, E-mail:wy2008162@qq.com

[通信作者] 张峰(ZHANG Feng, corresponding author),博士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的预防和治疗的研究, E-mail:zhangfeng_329@126.com

胰腺癌被认为是全球癌症相关死亡的第四大原因,预后不良^[1]。2015年国内统计数据^[2]表明,胰腺癌病死数居第6位。研究^[3]表明,胰腺癌占85%~90%的胰腺导管腺癌具有高致死性,中位生存期为6个月,总体5年生存率<5%。另一方面,早期胰腺癌手术切除后的中位生存期约为11~20个月,5年生存率为7%~25%^[4]。多种肿瘤标志物有助于早期诊断胰腺癌和预后评估,CA19-9是目前胰腺癌诊断的经典指标,对胰腺癌的诊断、预后判断等有着较好的临床价值^[5]。治疗后CA19-9水平增加表明预后不良和治疗反应差。血清细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是一种糖蛋白,其在细胞-细胞和细胞-细胞外基质黏附中起作用,并且在白细胞的紧密黏附中具有生理作用;其可以作为巨噬细胞的诱导物,吸附的巨噬细胞释放基质降解酶,包括基质金属蛋白酶9(MMP-9)、细胞因子等,当与Kras突变协同作用时可以促进腺泡细胞化生^[6]。研究^[7]还发现,ICAM-1的高表达与胰腺癌的不良预后相关。目前有关ICAM-1在胰腺癌中的诊断及预后判断价值方面的研究极少,本研究旨在通过检测胰腺癌患者治疗前血清中ICAM-1和CA19-9水平,探讨ICAM-1在胰腺癌诊断和预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月至2017年12月在湖北省肿瘤医院肝胆胰外科就诊的胰腺癌患者80例(胰腺癌组),其中男53例、女27例;年龄48~73岁,平均(58.34±4.62)岁;胰头癌51例,胰腺体尾部癌29例。肿瘤直径<2 cm 25例,2~4 cm 45例,>4 cm 10例。纳入标准:所有患者经影像学、病理学等手段确诊;入组前未行放化疗及其他免疫治疗;排除其他部位肿瘤、无严重肝肾功能障碍及血液系统疾病;经医院伦理委员会同意,患者或家属签署知情同意书。胰腺良性疾病患者40例为良性疾病组,其中急性胰腺炎13例、慢性胰腺炎19例、胰腺良性占位8例;男28例、女12例;年龄45~75岁,平均(57.21±5.13)岁。同期健康体检者30例作为对照组,其中男20例、女10例;年龄41~66岁,平均(56.48±3.57)岁。3组人群年龄、性别构成等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 ELISA法检测受试者血清ICAM-1水平

常规检测3组受试者肝功能、血糖、血脂等项目,胰腺癌组和良性疾病组患者在治疗前、对照组在体检当日采集清晨空腹静脉血4 ml,分离血清。血清CA19-9检测采用电化学发光法(雅培I2000化学发光

仪),正常参考值范围<39 U/ml;采用ELISA法检测血清ICAM-1水平,人ICAM-1 ELISA试剂盒购自武汉市爱恩斯生物科技有限公司。严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 治疗方法及随访

胰腺癌组患者手术治疗后化疗28例,放疗联合化疗31例,手术治疗为主辅以放化疗的综合治疗21例。采用电话或门诊复诊进行随访,每2个月1次。随访截止日期为2018年5月31日,共随访时间6~38个月,失访7例。良性疾病组患者采用常规治疗。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用构成比表示,组间比较采用卡方检验。ICAM-1和CA19-9之间的相关性分析采用Spearman法。联合诊断采用二元Logistic回归分析,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标对胰腺癌的诊断性能。根据ROC曲线得出的ICAM-1和CA19-9最佳截断值为界,分为二分类变量,以Kaplan-Meier生存曲线描述ICAM-1与胰腺癌预后的关系,生存曲线之间比较采用Log-Rank检验,采用COX风险比例模型分析血清ICAM-1与胰腺癌患者预后是否独立相关。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3组受试者血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、空腹血糖(GLU)、总胆固醇(TC)比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),而甘油三酯(TG)则差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 各组血清ICAM-1及CA19-9水平比较

表2结果显示,胰腺癌组ICAM-1和CA19-9水平明显高于良性疾病组和对照组(均 $P<0.01$),良性疾病组CA19-9水平明显高于对照组($P<0.01$),而ICAM-1在良性疾病组和对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血清ICAM-1和CA19-9联合检测能提高胰腺癌的诊断率

ROC曲线分析结果(图1)显示,血清ICAM-1、CA19-9以及两者联合的曲线下面积(AUC)分别为0.732(95%CI: 0.658~0.807, $P=0.000$)、0.691(95%CI: 0.620~0.762, $P=0.000$)、0.747(95%CI: 0.674~0.821, $P=0.000$),其中,两者联合检测与ICAM-1的AUC值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两者联合检测与

CA19-9 的 AUC 值比较, 差异有统计学意义 ($Z=2.288, P=0.022$); ICAM-1 与 CA19-9 的 AUC 值比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。当 ICAM-1 的截断值为 2 308 U/ml 时, ICAM-1 的敏感度为 50.00%, 特异

性为 93.57%。当 CA19-9 的截断值为 70 U/ml 时, 其 CA19-9 的敏感度为 38.75%, 特异性为 84.29%; 而联合检测的敏感性 51.25%, 特异性 98.57%。

表 1 3 组受试人群一般资料比较
Tab.1 Comparison of general data in three groups of populations

Item	Pancreatic cancer group (n=80)	Benign disease group (n=40)	Control group (n=30)	F/ χ^2	P
Age(t/a)	58.34±4.62	57.21±5.13	56.48±3.57	2.071	0.129
Sex (Male/Female)	53/27	28/12	20/10	0.178	0.915
AST [Z/(U·L ⁻¹)]	135.74±54.26	148.37±62.17	41.28±32.21	42.300	0.000
ALT [Z/(U·L ⁻¹)]	73.18±21.45	61.83±23.27	43.63±28.36	17.620	0.000
TBIL [ρ_B /(g·L ⁻¹)]	73.20±42.81	28.50±6.70	8.41±2.60	56.650	0.000
DBIL [ρ_B /(g·L ⁻¹)]	34.40±21.31	8.41±2.81	3.60±3.01	60.070	0.000
GLU [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	8.43±2.18	6.25±1.68	5.95±1.07	28.410	0.000
TG [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	1.38±0.42	1.43±0.33	1.33±0.20	0.659	0.519
TC [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	5.31±1.40	5.16±1.05	4.37±0.74	6.744	0.002

表 2 3 组人群血清 ICAM-1 及 CA19-9 水平比较[Z/(U·L⁻¹)]
Tab. 2 Comparison of serum ICAM-1 and CA19-9 levels in three groups of populations [Z/(U·L⁻¹)]

Group	n	ICAM-1	CA19-9
Pancreatic cancer	80	2 441.28±1 892.39	88.71±101.77
Benign disease	40	1 039.65±585.04	58.53±24.56
Control	30	699.37±375.66	17.43±9.81
F		53.976	30.827
P		0.000	0.000

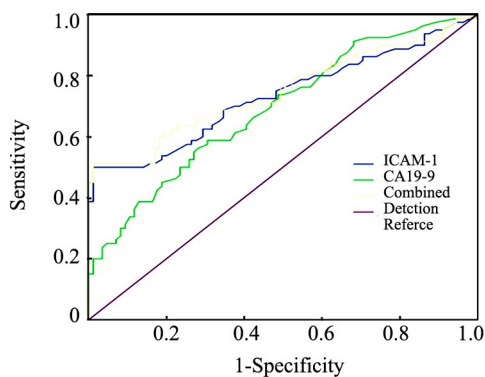


图 1 ROC 曲线分析各指标对胰腺癌诊断的影响
Fig.1 Effects of various indicators on diagnosis of pancreatic cancer in ROC curve analysis

2.4 血清 ICAM-1 与 CA19-9 之间呈显著正相关
经 Spearman 相关分析结果(图 2)显示, ICAM-1 与 CA19-9 之间呈显著正相关($r=0.472, P=0.000$)。

2.5 血清 ICAM-1 与胰腺癌患者预后的独立影响因子
生存曲线分析结果(图 3)显示, 血清 ICAM-1<

2 308 U/ml 的患者, 其生存时间明显优于 ICAM-1 \geq 2 308 U/ml 的患者 ($\chi^2=28.357, P=0.000$); 应用 COX 风险比例模型校正 CA19-9 后, ICAM-1 \geq 2 308 U/ml 仍然与患者的预后独立相关, 其 OR 为 3.08 (2.14~7.23)。

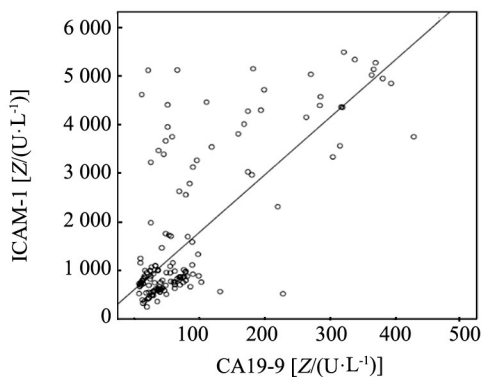


图 2 血清 ICAM-1 与 CA19-9 的相关性分析
Fig.2 Correlation analysis between serum ICAM-1 and CA19-9

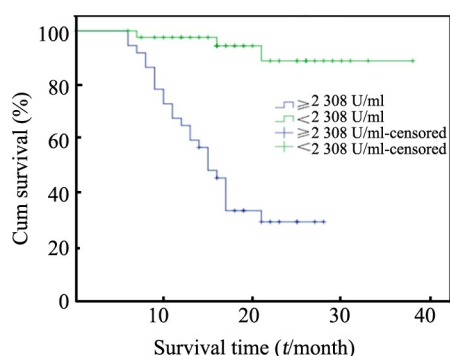


图3 不同血清ICAM-1水平的胰腺癌患者的生存曲线分析
Fig.3 Survival curve analysis of pancreatic cancer patients with different serum ICAM-1 levels

3 讨论

肿瘤细胞的转移是癌症患者常见的死亡原因,尤其是胰腺癌,多数患者发现时已有转移。因此,早期诊断胰腺癌显得尤为重要。一般而言,癌症侵袭是细胞和组织驱动的过程,通过控制肿瘤细胞中细胞骨架动力学和细胞-基质和细胞-细胞连接的转换,然后细胞迁移到相邻组织中的信号通路来启动和维持癌症侵袭^[8]。ICAM-1是一种穿膜分子,是蛋白质免疫球蛋白超家族的一个成员,参与许多重要生物过程,包括白细胞内皮细胞迁移、细胞信号转导、细胞-细胞相互作用、细胞极性和组织稳定性等^[9]。ICAM-1及其可溶性部分在炎性、慢性疾病和多种恶性肿瘤中高度表达^[10]。GRUPP等^[11]研究发现,ICAM-1表达主要定位于细胞膜中,并且在胰腺导管腺癌和肝转移中呈弱至中等强度表达。钱剑等^[12]研究发现,胰腺癌患者瘤体及血清中ICAM-1显著高于急性胰腺炎患者及正常健康人,ICAM-1的表达可能与胰腺癌的发生有相关性。本研究结果发现,胰腺癌患者血清ICAM-1水平明显高于良性疾病组和对照组,提示ICAM-1参与了胰腺癌的侵袭过程。之前的一项研究^[13]分析了20个胰腺癌标本和20个正常胰腺组织中ICAM-1表达水平,与正常对照相比,癌症样品中ICAM-1增加5.4倍。在腺泡至导管化生的区域中可见ICAM-1表达,但在相邻的“正常”组织中ICAM-1无明显表达^[11],表明ICAM-1的表达增强可能有助于癌细胞迁移和癌细胞侵袭器官的扩散。ICAM-1在人胰腺癌中的表达增强提示了其在肿瘤发病机制中的作用。此外,血清ICAM-1在健康对照者、胰腺良性疾病和胰腺癌中逐渐增高,提示血清ICAM-1可能是胰腺癌早期诊断的潜在标志物。本研究采用ROC曲线分析评价了血清ICAM-1对胰腺癌的诊断价值,结果显示,血清ICAM-1、CA19-9以及两者联合的AUC值分别为0.732、0.691、0.747。血清

ICAM-1与CA19-9比较,差异无统计学意义,表明血清ICAM-1对胰腺癌的诊断价值与CA19-9相当。并进一步分析了二者联合检测对胰腺癌的诊断价值,发现联合检测可提高胰腺癌诊断的敏感度和特异性,有助于提高诊断的准确性。

已有研究^[5]证实CA19-9在胰腺癌的预后判断中的重要作用,治疗后CA19-9水平在一定程度上反映了患者的预后和治疗反应。本研究结果发现,ICAM-1与CA19-9呈显著正相关,这些黏附分子ICAM-1的增加可能影响了原发肿瘤中癌细胞的分离,有助于癌细胞迁移和癌细胞向远处器官的扩散,或两者兼而有之。这些作用提示ICAM-1在胰腺癌的预后判断中可能有一定的应用价值。因此,本研究采用Kaplan-Meier生存曲线分析ICAM-1与胰腺癌预后的关系,结果显示血清ICAM-1<2308 U/ml的患者,其生存时间明显优于ICAM-1存时间明显优于示血清应的患者;进一步应用COX风险比例模型校正了CA19-9后,ICAM-1校正了明显优于示血清应仍然与患者的预后独立相关,其OR为3.08(2.14~7.23)。表明,血清ICAM-1是胰腺癌的独立预后因子。早期的研究^[14]发现,ICAM-1有助于胰腺癌的侵袭和转移,在人类大网膜来源的间皮细胞中,ICAM-1的表达增加有助于胰腺癌的腹膜粘连。干扰ICAM-1的功能已被证明可降低胰腺癌细胞系黏附于间皮细胞的能力,有可能降低胰腺癌根治性切除术后腹膜肿瘤复发的发生率^[15-16]。但有关ICAM-1对胰腺癌细胞转移过程的影响的研究一直存在争议,有研究^[17]认为,ICAM-1的表达与胰腺癌的转移和患者的预后无关。有关血清ICAM-1在胰腺癌中预后判断价值尚需要更多地研究进一步明确。

总之,本研究显示血清ICAM-1在胰腺癌中显著增高,是胰腺癌早期诊断及预后评估的潜在的生物标志物。

[参考文献]

- [1] YANG D, ZHU Z, WANG W, et al. Expression profiles analysis of pancreatic cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(3): 311-317. DOI: 10.1038/npp.2012.191.
- [2] 吕翼, 魏若征, 吴河水. 胰腺癌的早期诊断[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(3): 149-151.
- [3] MICHAUD D S. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. Minerva Chir, 2004, 59(2): 99-111. DOI:10.1007/978-3-319-35153-7_25.
- [4] RICHTER A, NIEDERGETHMANN M, STURM J W, et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience[J]. World J Surg, 2003, 27(3): 324-329. DOI:10.1007/s00268-002-6659-z
- [5] ZISKE C, SCHLIE C, GORSCHLÜTER M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of

- the pancreas treated with gemcitabine[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8): 1413-1417. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601263.
- [6] LIU G Y, DÖPPLER H, NECELA B, et al. Mutant KRAS-induced expression of ICAM-1 in pancreatic acinar cells causes attraction of macrophages to expedite the formation of precancerous lesions[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1): 52-63. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0474.
- [7] ROLAND C L, DINEEN S P, TOOMBS J E, et al. Tumor-derived intercellular adhesion molecule-1 mediates tumor-associated leukocyte infiltration in orthotopic pancreatic xenografts[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(2): 263-270. DOI: 10.1258 / ebm.2009.009215.
- [8] FRIEDL P, ALEXANDER S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity[J]. *Cell*, 2011, 147(5): 992-1009. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016.
- [9] KOTTEAS E A, BOULAS P, GKIOZOS I, et al. The intercellular cell adhesion molecule-1 (Icam-1) in lung cancer: implications for disease progression and prognosis[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 4665-4672. DOI:10.1245/s10434-014-3557-1.
- [10] HOWARD K, LO K K, AO L, et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates murine colon adenocarcinoma invasion[J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1): 19-23. DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.001.
- [11] GRUPP K, MELLING N, BOGOEVSKA V, et al. Expression of ICAM-1, E-cadherin, periostin and midkine in metastases of pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(2): 109-113. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.01.005. DOI:10.1245/s10434-014-3557-1.
- [12] 钱剑, 陈瑶, 齐乐龙. 组织内及外周血细胞间黏附分子-1 与血管细胞间黏附分子-1 在胰腺癌患者中的变化研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(6): 80-82.
- [13] TEMPIA-CALIERA A A, HORVATH L Z, ZIMMERMANN A, et al. Adhesion molecules in human pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2002, 79(2): 93-100.
- [14] KSIAZEK K, MIKUCTION of macrophages tR, et al. Oxidative stress-dependent increase in ICAM-1 expression promotes adhesion of colorectal and pancreatic cancers to the senescent peritoneal mesothelium[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(2): 293-303. DOI: 10.1002 / ijc.25036.
- [15] ZIPRIN P, RIDGWAY P F, PFISTERMÜLLER K L, et al. ICAM-1 mediated tumor-mesothelial cell adhesion is modulated by IL-6 and TNF-alpha: a potential mechanism by which surgical trauma increases peritoneal metastases[J]. *Cell Commun Adhes*, 2003, 10(3): 141-154. DOI:10.1080/15419060390262561.
- [16] VAN GREVENSTEIN W M, HOFLAND L J, JEEKEL J, et al. The expression of adhesion molecules and the influence of inflammatory cytokines on the adhesion of human pancreatic carcinoma cells to mesothelial monolayers[J]. *Pancreas*, 2006, 32(4): 396-402. DOI: 10.1097/01.mpa.0000220865.80034.2a.
- [17] 张美静, 王斌, 湛先保. 胰腺癌免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 288-292. DOI: 10.3872 / j. issn. 1007-385X.2018.03.013.

[收稿日期] 2018-11-16

[修回日期] 2019-02-12

[本文编辑] 王映红