

# 可溶性细胞间粘附分子-1 在乳腺癌患者血清中表达的 临床意义

吴琼 王堃 向满林 易斌

**摘要**           **目的:** 检测乳腺癌患者血清可溶性细胞间粘附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 表达水平, 探讨血清 sICAM-1 与乳腺癌临床病理学指标的关系及其临床意义。**方法:** 用酶免疫吸附方法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 对 61 例乳腺浸润癌患者和 23 例乳腺良性肿瘤患者外周血中 sICAM-1 的水平进行定量测定, 并收集患者临床资料进行统计学分析。**结果:** ①乳腺浸润癌组患者血清 sICAM-1 表达水平 ( $1389.46 \pm 648.91 \text{ ng/ml}$ ) 显著高于乳腺良性肿瘤组 ( $879.72 \pm 378.62 \text{ ng/ml}$ ) ( $t=4.448, P<0.001$ )。伴淋巴结转移组 sICAM-1 显著高于无淋巴结转移组 ( $P<0.001$ ), III-IV 期乳腺浸润癌患者血清 sICAM-1 水平显著高于 I-II 期患者 ( $P<0.05$ )。②ROC 曲线分析血清 sICAM-1 水平  $1186.87 \text{ ng/ml}$  是区分乳腺浸润性癌和乳腺良性肿瘤的最佳临界值; sICAM-1 水平  $1257.38 \text{ ng/ml}$  是判断乳腺浸润性癌是否发生转移的最佳临界值。③血清 sICAM-1 表达水平与病理分级, 年龄, 肿瘤大小, 乳腺癌免疫组化指标 ER, PR, Ki67 及 HER-2 均无相关性 ( $P>0.05$ )。**结论:** 血清 sICAM-1 可作为乳腺癌的血清学观察指标, 对判断肿瘤发展程度、转移状态及复发状况有较好的临床意义。

**关键词:** 乳腺癌; 可溶性细胞间粘附分子-1; 肿瘤转移

作者单位: 中南大学湘雅医院检验科 (湖南 长沙 410008)

作者简介: 吴琼 (1991-), 女, 硕士在读, 主要从事临床生物化学检验工作。

E-mail: Wuqiong910310@163.com

通讯作者: 易斌, E-

mail: binbinyi@hotmail.com 联系电话: 0731-89753200

Expression of circulating soluble ICAM-1 in breast carcinoma and its clinical significance

WU Qiong, WANG Kun, XIANG Man-lin, YI Bin.

(Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China)

**Abstract Objective:** To detect serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) expression level in breast cancer, explore the relationship between serum sICAM-1 and clinical pathology indexes of breast cancer, and analyze its clinical significance. **Methods :** 61 Patients with breast cancer and 23 patients with benign breast tumour were enrolled. Serum concentration of sICAM-1 was detected by ELISA. **Results :** ①The average concentration of serum sICAM-1 in breast cancer was  $1389.46 \pm 648.91$  ng/ml, and that of the benign tumor group was  $(879.72 \pm 378.62)$  ng/ml, There was significant difference among the two groups ( $P < 0.001$ ), serum sICAM-1 in breast cancer with lymph node metastasis group was significantly higher than breast cancer without lymph node metastasis group, ( $P < 0.001$ ), serum sICAM-1 in stage III-IV breast cancer patients was significantly higher than stage I-II breast cancer patients ( $P < 0.05$ ). ②When serum sICAM-1 was set to 1186.87 ng/ml, it had the best cut-off value to distinguish the breast cancer from breast benign tumor; When serum sICAM-1 was set to 1257.38 ng/ml, it had the best cut-off value to judge breast cancer metastasis. ③There was no significant correlation between serum sICAM-1 and pathology classification, age, tumor size, ER, PR, Ki67 and HER-2. ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The serum sICAM-1 level can be used as a dynamic observing index of breast cancer. Measurement of sICAM-1 might be of certain clinical values in judging tumor development, metastasis and recurrence.

**Key words:** breast cancer.; sICAM-1; metastasis.

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，由于早期检测水平的提高以及较好的治疗

策略，乳腺癌的死亡率大大降低。然而，目前乳腺癌的发生率和死亡率仍然较高<sup>[1]</sup>。并且目前还没有一个较好的转移和预后的预测标志物。研究认为血清 HGF、TGF- $\beta$  可能是乳腺癌预后的独立指标，但是仍需要大量的临床试验进一步研究证实<sup>[2]</sup>。近年研究发现，细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 除维持正常组织结构和功能外，在恶性肿瘤侵袭和转移中也起着重要作用<sup>[3]</sup>。国外已有文献描述了乳腺癌患者血清中有粘附分子表达的增加。如 Sheen-Chen 等<sup>[4]</sup> 研究浸润性乳腺癌患者血 sICAM-1 浓度与疾病的严重性相关。Byrne<sup>[5]</sup> 研究也得到与未转移乳腺癌患者相比，发生转移的病人血清中 sICAM-1 浓度有显著的升高。但在国内对乳腺癌患者血清中 sICAM-1 水平研究很少，也没有一个能很好地区分乳腺癌和乳腺良性肿瘤，乳腺转移癌和非转移癌的最佳临界值，因此本研究用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测乳腺浸润癌和乳腺良性肿瘤患者血清 sICAM-1 表达水平，运用 ROC 曲线分析区分乳腺癌和乳腺良性肿瘤，乳腺浸润性转移癌与乳腺浸润性非转移癌的血清 sICAM-1 水平最佳临界值，并与乳腺癌相关免疫组化检测指标进行相关性分析，探讨其临床意义。

## 1. 材料和方法

1.1 标本来源 2014年10月至2015年4月来湘雅医院就诊的女性乳腺浸润癌患者 61 例，均经病理确诊，年龄 32~75 (49.52 $\pm$ 10.32) 岁。就诊时无转移者 35 例，有转移者 26 例。乳腺良性肿瘤组 23 例，年龄 28~69 (47.48 $\pm$ 12.35) 岁。两组间年龄差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。所有研究对象均除外炎症、免疫性疾病、心血管疾病、肾病、糖尿病等与黏附分子有关的疾病。术前采血后及时分离血清，-20℃ 保存备用。

1.2 血清 sICAM-1 检测 sICAM-1 试剂盒购自 CUSABIO 公司，批号 K11030966。采用 ELISA 双抗体夹心法测定，严格按试剂盒说明书进行操作。Spectra II 酶标分析仪测定吸光度值。

1.3 统计学分析 全部数据采用 SPSS19.0 统计软件处理，计量资料比较采用  $t$  检验和  $F$  检验分析，相关性分析采用 Spearman 分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2. 结果

2.1 乳腺浸润癌与乳腺良性肿瘤患者血清 sICAM-1 水平比较：由表 1 可见，乳腺浸润癌血清 sICAM-1 水平显著高于乳腺良性肿瘤患者，差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )，

表 1 乳腺浸润癌患者血清 sICAM-1 水平与乳腺良性肿瘤比较

(Error!±s, ng/ml)				
分组	例数	sICAM-1	t	P
乳腺浸润性癌	61	1389.46±648.91		
乳腺良性肿瘤	23	879.72±378.62	4.448	<0.001

2.2 乳腺癌患者血清 sICAM-1 水平与临床病理特征的关系：经与患者临床资料相关性分析，发现血清 sICAM-1 表达与肿瘤 TNM 分期有关，III-IV 期乳腺浸润癌患者血清 sICAM-1 水平显著高于 I-II 期患者 ( $P<0.05$ )。伴淋巴结转移的乳腺癌患者血清 sICAM-1 水平显著高于不伴转移患者 ( $P<0.001$ )。血清 sICAM-1 表达水平与病理分级，肿瘤大小（以 pT 表示）无关 ( $P>0.05$ )。见表 2。

表2 乳腺癌患者血清sICAM-1水平与临床指标的关系 (Error!±s , ng/ml)

临床指标	例数	sICAM-1	t or F	P
临床TNM分期				
I - II 期	48	1301.59±658.58		
III-IV 期	13	1713.94±511.57*	2.089	0.041
病理分级				
I - II 级	44	1296.69±666.67		
III-IV 级	16	1573.31±512.07	1.503	0.138
淋巴结转移				
无转移组	35	1106.02±540.23		
有转移组	26	1771.03±591.42*	4.566	<0.001
肿瘤大小				
pT ≤ 20 mm	18	1389.64±620.58		
20 mm < pT ≤ 50 mm	37	1360.39±688.40		
pT > 50 mm	6	1568.24±535.60	0.258	0.773

注：pT:原发性肿瘤最大径

2.3 乳腺癌患者血清 sICAM-1 水平与乳腺癌免疫组化指标相关性分析：经相关性分析，血清 sICAM-1 水平与患者年龄 ( $r =0.022$ ;  $P=0.864$ )，以及乳腺癌相

关免疫组化指标 ER ( $r = -0.052$   $P=0.692$ ) , PR ( $r =0.069$ ;  $P=0.597$ ) , Ki67 ( $r =0.102$ ;  $P=0.433$ ) , HER-2 (  $r =0.003$ ;  $P=0.984$ ) 均无关。

**2.4 血清 sICAM-1 水平诊断乳腺浸润癌结果评价：**以临床诊断乳腺浸润癌和乳腺良性肿瘤为诊断标准，以血清 sICAM-1 水平为评价指标对所有受试者绘制 ROC 曲线，分析区分乳腺浸润性癌和乳腺良性肿瘤的最佳临界值。当血清 sICAM-1 水平取值为 1186.87ng/ml 时，灵敏度是 0.656，特异度为 0.783，ROC 曲线下面积为 0.740 (95%CI, 0.633~0.847) ，见图 1。以此标准，乳腺浸润癌 I 期-IV 期血清 sICAM-1 异常率分别是 77.78%、53.85%、 90.91%、100%。

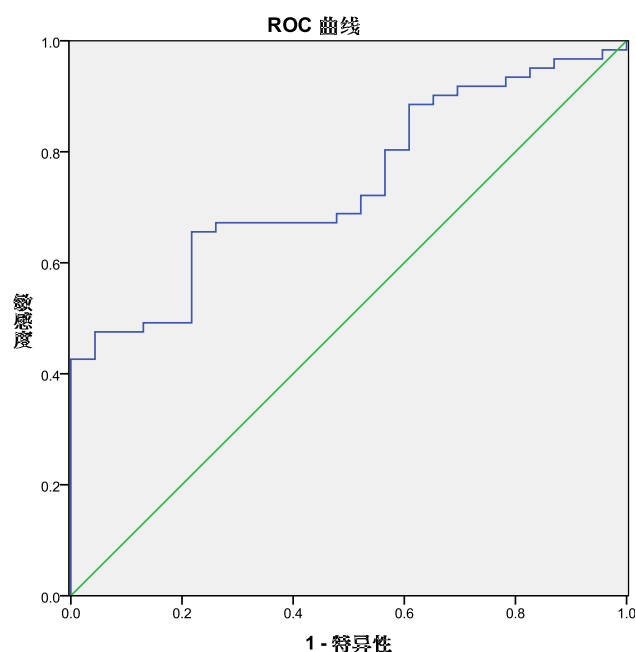


图1 血清sICAM-1诊断乳腺浸润癌的ROC曲线

**2.5 血清 sICAM-1 水平诊断转移性乳腺浸润癌的结果评价：**以临床诊断乳腺浸润性癌转移和乳腺浸润癌未转移为诊断标准，以血清 sICAM-1 水平为评价指标对所有受试者绘制 ROC 曲线，分析区分乳腺浸润性癌发生转移和未发生转移的最佳临界值。当血清 sICAM-1 水平取值为 1257.38ng/ml 时，灵敏度是 0.885，特异度为 0.629，ROC 曲线下面积为 0.792 (95%CI, 0.679~0.906) ，见图 2。

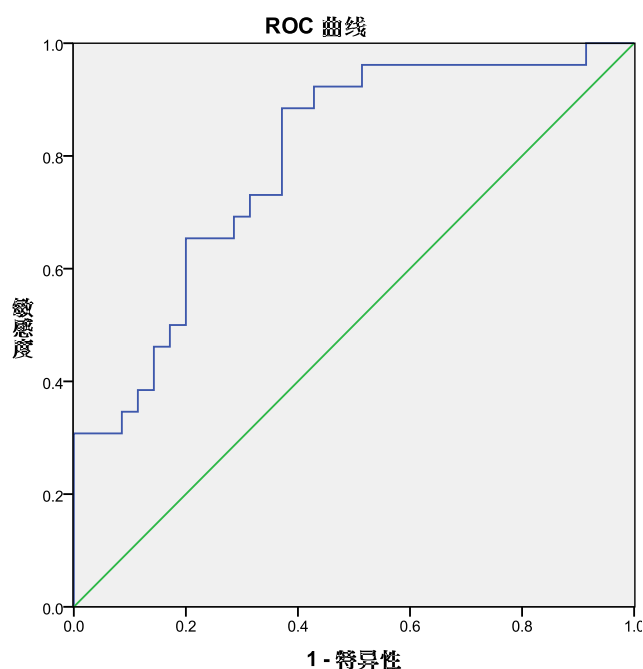


图2 血清sICAM-1诊断乳腺浸润癌发生转移的ROC曲线

### 3. 讨论

细胞间粘附分子1(ICAM-1)又称CD54, 是免疫球蛋白超家族的球蛋白, 是介导细胞间粘附的粘附分子, 在体内有两种形式, 一种为表达于细胞表面的膜型ICAM-1, 另一种为存在于血循环中的可溶型ICAM-1(sICAM-1)。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在正常人外周血及体液中含量甚微, 但在某些病理状态下可异常增高<sup>[6]</sup>。文献报道血清sICAM-1是预测肝纤维化分期较好的标记物, 在肝纤维化程度评价中有较高的应用价值<sup>[7]</sup>。研究也发现ICAM-1在许多恶性肿瘤细胞中有表达, 而相应的正常组织表达为阴性, 且ICAM-1表达水平与肿瘤侵袭生长、转移状态和复发等密切相关<sup>[8]</sup>。EMT表型改变与sICAM-1的增加也有关联<sup>[9]</sup>。大量的文献已经描述了甲状腺癌, 结肠癌, 胃癌以及肾细胞癌有sICAM-1表达的增加<sup>[10-13]</sup>。Byrne研究也发现发生转移的乳腺癌病人中血清中sICAM-1浓度有显著的增加<sup>[5]</sup>。本研究对61例乳腺浸润癌患者和23例乳腺良性肿瘤患者血清的sICAM-1水平进行了检测, 结果表明, 乳腺浸润癌患者血清sICAM-1水平显著高于乳腺良性肿瘤( $P<0.001$ )。III-VI期乳腺癌患者的sICAM-1水平表达明显高于I-II期患者( $P<0.05$ ), 提示血清sICAM-1的表达与乳腺癌的TNM分期有相关性。

此外，本研究中，淋巴结转移阳性的sICAM-1表达显著高于淋巴结转移阴性的乳腺浸润癌患者，这表明血清sICAM-1水平可能与乳腺癌的转移相关。与Anna等<sup>[14]</sup>研究结果血清sICAM-1浓度的增加和乳腺癌的进展成正相关，与乳腺癌的转移相关相一致。D.M. O' Hanlon等<sup>[15]</sup>研究也有相同的结果。以上结果表明检测血清sICAM-1水平是评估乳腺癌进展的一个有益指标。

Ki67 抗原是细胞增殖相关蛋白，仅表达在增殖细胞核中，被认为是乳腺癌较理想的检测细胞增殖活性的指标。HER-2蛋白与乳腺癌细胞增殖和存活通路相关。HER-2的表达与乳腺癌的恶性程度高、生长快、预后差相关，其作为乳腺癌预后判断的一项独立因子已经基本被公认<sup>[16]</sup>。本研究表3显示血清sICAM-1表达水平与免疫组化指标Ki67及HER-2均无相关性（ $P>0.05$ ），表2中血清sICAM-1表达水平与肿瘤大小无关（ $P>0.05$ ），二者同时反映了乳腺癌患者血清sICAM-1表达的增加与肿瘤的增殖情况无关。女性在更年期时，体内雌孕激素会出现很大波动，乳腺是性激素依赖器官，其生长、发育和细胞的增殖均受雌激素和孕激素的影响<sup>[17]</sup>。雌激素受体与孕激素受体即ER与PR，这两种物质能够介导细胞的激素反应，能够调节乳腺细胞的生长分化。一旦乳腺上皮细胞发生癌变，二者会发生部分或者全部缺失，在这种情况下，体内激素无法对乳腺肿瘤生长及增殖发挥调控作用。表3可见血清sICAM-1表达水平与患者年龄，以及ER，PR均无相关性（ $P>0.05$ ）。此结果提示乳腺癌患者血清sICAM-1表达的增加不受女性年龄以及乳腺癌细胞雌、孕激素受体表达的影响。也说明血清sICAM-1是一个判断乳腺浸润癌进展和转移的独立指标。本研究结果与D.M. O' Hanlon等<sup>[15]</sup>研究结果血清sICAM-1表达与肿瘤大小以及ER无相关性一致。但与Anna等<sup>[14]</sup>研究结果血清sICAM-1浓度的增加与乳腺癌肿瘤的大小相关相反。原因可能是受地域和种族因素影响，具体仍需扩大样本例数来验证。

本研究以血清sICAM-1水平为评价指标对所有受试对象绘制ROC曲线，分析区分乳腺浸润性癌和乳腺良性肿瘤的最佳临界值。图2显示当血清sICAM-1水平取值为1186.87ng/ml时，灵敏度是0.656，特异度为0.783，ROC曲线下面积为0.740（95%CI，0.633~0.847）。提示血清sICAM-1水平对辅助诊断乳腺癌具有较好的应用价值。血清sICAM-1浓度，IV期>III期>II期>I期，与乳腺浸润癌的进展密切相关。以此标准，乳腺浸润癌I期-IV期血清sICAM-1异常率分别是

77.78%、53.85%、90.91%、100%。以上结果提示血清sICAM-1表达水平可作为判断病情，评价治疗及评估预后的肿瘤标志物之一。但血清sICAM-1表达水平与乳腺癌生存率关系如何，有待于随访确定。

进一步，本研究以血清 sICAM-1 水平为评价指标对所有受试对象绘制 ROC 曲线，分析区分乳腺浸润性转移癌和乳腺浸润性非转移的最佳临界值。当血清 sICAM-1 水平取值为 1257.38ng/ml 时，灵敏度是 0.885，特异度为 0.629，ROC 曲线下面积为 0.792（95%CI, 0.679~0.906）。提示血清 sICAM-1 水平大于 1257.38ng/ml 可作为判断乳腺浸润癌发生转移的指标之一。

总之，乳腺浸润癌患者血清 sICAM-1 水平与乳腺癌的生物学行为密切相关，在一定程度上可以反映乳腺肿瘤的恶性程度及侵袭转移能力，乳腺癌患者血清 sICAM-1 水平可作为判断肿瘤发展程度、转移状态的一个有效独立指标。

## 参考文献

- [1] R. Siegel, D.Naishadham, andA. Jemal, “Cancer statistics, 2013,” [J]. CA: Cancer Journal for Clinicians, 2013, 63(1):11-30.
- [2] 斯诚. 血清肝细胞生长因子和转化生长因子- $\beta$  在乳腺癌血清中的表达及临床意义[J]. 实用预防医学, 2014, 21(6):747-749.
- [3] Kaei N, Hisashi N, Yasuko E, et al. Serum levels of soluble intercellular cerrical cancer[J]. Gynecologic Encology, 1997, 65:304.
- [4] Sheen-Chen SM, Eng HL, Sheen CW, Cheng YF, Chou FF, Chen WJ. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with breast cancer[J]. Anticancer Res, 1997, 17: 2823-6.
- [5] Byrne GJ, Ghelial A, Iddon J, Blann AD, Venizelos V, Kumar S, Howell A, Bundred NJ. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1329-36.
- [6] 姜波, 吴红, 陈世锋, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1 和可溶性选择素 E 在自身免疫性风湿病中的表达[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(4): 230-232.
- [7] 周秦, 陈基善, 罗四维, 等. CTGF、PDGF- $\beta$ 、sICAM-1 在评价肝纤维



化程度中的应用[J]. 实用预防医学, 2010, 17(6):1060-1063.

[8] Kamezaki S, Kurozawa Y, Iwai N, Hosoda T, Okamoto M, Nose T. Serum levels of soluble ICAM-1 and VCAM-1 predict pre-clinical cancer[J]. Eur J Cancer ,2005, 41: 2355-9.

[9] Suarez-Carmona M1,2, Bourcy M1, Lesage J3, ea tl. Soluble factors regulated by epithelial-mesenchymal transition mediate tumour angiogenesis and myeloid cell recruitment [J].J Pathol, 2015 Apr 16. doi: 10.1002/path.4546. [Epub ahead of print]

[10] Hassan AM1, Alm El-Din MA, Nagy H ,ea tl.Significance of autotaxin activity and overexpression in comparison to soluble intercellular adhesion molecule in thyroid cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(1):84-91.

[11] Parfiniewicz B1, Pendzich J, Gruchlik A, ea ti.Impact of celecoxib on soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble e-cadherin concentrations in human colon cancer cell line cultures exposed to phytic acid and TNF-alpha[J]. Acta Pol Pharm,2012, 69(6):1283-90.

[12]Z Dong, S Fu1, X Xu, ea tl.Leptin-mediated regulation of ICAM-1 is Rho/ROCK dependent and enhances gastric cancer cell migration[J]. British Journal of Cancer,2014,110 (7) ,1801-1810.

[13]Lu Yang, Tianyong Fan, Qiang Wei,ea tl.Transient Variations in the Serum Concentrations of Cell Adhesion Molecules Following Retroperitoneal Laparoscopic and Open Radical Nephrectomy for Localized Renal-Cell Carcinoma[J]. JOURNAL OF ENDOUROLOGY

,2012,26(10):1323-1328. [14] Anna Thielemann1, Aleksandra Baszczuk1, Zygmunt Kopczyński1,ea tl. The clinical usefulness of assessing the concentration of cell adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in the serum of women with primary breast cancer[J]. contemporary oncology

,2014, 18 (4) 252-259.

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

[16] Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, et al. CerbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer patients[J]. *European Journal of Cancer*, 2000, 36(14) : 755-761.

[17] 左文述. 现代乳腺肿瘤学 [M]. 第2版. 济南: 山东科学技术出版社, 2006, 319-335.