

• 短篇论著 •

血清 ICAM-1、IFN- γ 水平与老年结直肠癌肝转移患者预后的相关性*

马 骏, 黄俊敏, 罗运生, 李 威, 王韦吉[△]
柳州市人民医院胃肠外科, 广西柳州 545000

摘要:目的 探讨老年结直肠癌肝转移(CRLM)患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、干扰素- γ (IFN- γ)水平与预后的关系。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 3 月该院收治的 84 例进行了化疗+靶向+手术综合治疗的老年 CRLM 患者病历资料,患者均进行了 3 年随访,以患者 3 年生存、病死情况作为预后观察指标;记录患者入院基线资料、主要实验室指标(血清 ICAM-1、IFN- γ)及随访期间的预后情况。比较不同预后患者基线资料及血清 ICAM-1、IFN- γ 水平;分析血清 ICAM-1、IFN- γ 水平与老年 CRLM 患者预后的关系,二者单独和联合检测对老年 CRLM 患者预后不良的预测价值,以及二者之间的相关性。结果 84 例老年 CRLM 患者中,35 例(41.67%)预后不良(预后不良组),49 例(58.33%)预后良好(预后良好组)。预后不良组患者血清 CEA、ICAM-1 水平高于预后良好组($P<0.05$),血清 IFN- γ 水平低于预后良好组($P<0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,血清 ICAM-1 水平升高、IFN- γ 水平降低是老年 CRLM 患者预后不良的风险因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联合检测预测老年 CRLM 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.869、0.885、0.946,均有一定预测价值。一般线性双变量 Spearman 直线相关分析显示血清 ICAM-1 水平与 IFN- γ 呈负相关($r=-0.454, P<0.05$)。结论 血清 ICAM-1 过表达、IFN- γ 低表达与老年 CRLM 患者预后不良存在一定联系。

关键词:结直肠癌肝转移; 细胞间黏附分子-1; 干扰素- γ ; 预后; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.023

中图法分类号:R735.3;R446.9

文章编号:1673-4130(2022)15-1900-04

文献标志码:A

肝脏是结直肠癌转移的常见部位,多数结直肠癌患者在确诊时已发生肝转移,即结直肠癌肝转移(CRLM)^[1]。CRLM 患者病死率较高,目前化疗+靶向+手术的综合疗法是治疗 CRLM 的有效手段,可提高患者的生存时间^[2]。但研究发现,尽管 CRLM 患者综合治疗后可在一定程度上提高生存质量,但往往伴随预后不良风险,病死率仍处于较高水平^[3]。因此,寻求可早期评估、预测 CRLM 患者预后不良风险的指标至关重要。癌胚抗原(CEA)是既往用来评估消化道恶性肿瘤患者预后的重要标志物,研究显示,入院时血清 CEA 过表达可作为消化道恶性肿瘤肝脏转移预测指标,与患者预后有关^[4]。目前关于 CEA 与 CRLM 预后关系的研究较多,且 CEA 容易受炎症等相关因素影响,稳定性欠佳,故本研究未将 CEA 作为主要指标分析。肿瘤转移是一个复杂过程,黏附分子起到重要作用,细胞间黏附分子-1(ICAM-1)属于免疫球蛋白家族,参与机体免疫及炎症反应过程,有研究发现,ICAM-1 与多种肿瘤浸润、转移及预后有关^[5]。干扰素- γ (IFN- γ)是可改善细胞免疫功能的因子,在肿瘤发生、抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用^[6]。CRLM 发生及发展与免疫功能紊乱存在密切联系,推测血清 ICAM-1、IFN- γ 可能与 CRLM 患者预后有

关,目前关于此类的研究较少,故本研究主要探讨血清 ICAM-1、IFN- γ 水平在老年 CRLM 患者中的变化,并分析二者与患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性分析,设计基线资料填写表,仔细翻阅并记录患者入院时初始状况及本次研究所需基线资料,收集 2015 年 3 月至 2018 年 3 月本院收治的完成综合治疗及随访的老年 CRLM 患者病历资料,主要包括患者一般资料(性别、年龄、原发灶部位、肝转移病灶数及转移灶最大径)及主要实验室指标(血清 ICAM-1、IFN- γ 、CEA)检测结果。根据纳入、排除标准,最终纳入研究 84 例,其中男 48 例,女 36 例;年龄 60~75 岁,平均(66.53 $\pm$ 2.14)岁;原发灶位于结肠 46 例,直肠 38 例;原发癌 TNM 分期^[7]为Ⅳ期,肝转移病灶数 1~2 个 42 例,>2 个 42 例;转移灶最大径<5 cm 54 例, $\geq$ 5 cm 30 例。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)CRLM 诊断符合中国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》^[8]中的诊断标准,且经内镜检查、实验室检查、病理学检查确诊,确诊时肿瘤均为初始不可切除,经全身治疗后转为可切除;(2)患者年龄 $\geq$ 60 岁;(3)患者均在本院接受化疗+靶向+手术的综合治疗,且术后获得随访

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20190227)。

[△] 通信作者,E-mail:tomwanglaoji@163.com。

结果;(4)患者病历资料完整,主要实验室指标均已检测。排除标准:(1)合并肺癌、胃癌等其他恶性肿瘤者;(2)合并肾衰竭、心肌梗死等重要脏器疾病者;(3)既往接受过其他抗肿瘤治疗者;(4)伴凝血功能障碍者;(5)伴免疫系统疾病者;(6)伴血液系统疾病者;(7)术后转院,未能完成随访者。

1.3 方法

1.3.1 综合治疗方法 CRLM 综合治疗参照《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》中相关标准进行治疗,患者均在医院接受全身治疗,即化疗[奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX)、伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLFIRI)]+靶向治疗(西妥昔单抗或贝伐珠单抗),转为可切除肿瘤后,进行同步或分阶段切除原发灶及肝转移灶,术后仍选择术前的化疗方案作为辅助治疗手段。

1.3.2 主要实验室指标检测 采集患者入院次日清晨空腹外周静脉血 4~5 mL,使用常州普天仪器有限公司提供的 TGL-40B 型离心机,以 3 000 r/min 转速,10 cm 离心半径,离心 10~15 min,采集上层血清。采用酶联免疫吸附试验测定入院时血清 ICAM-1、IFN- γ 、CEA 水平,试剂盒均购自北京江莱生物科技有限公司,所有操作严格遵照试剂盒说明书进行。

1.3.3 随访、预后评估及分组方法 患者每半年随访 1 次,随访方式以电话回访、门诊复查为主,随访时间为 3 年(36 个月),随访时间截至 2021 年 3 月,随访内容主要是患者生存情况、术后饮食情况等。以随访期间患者病死为终点事件,记录患者生存、病死情况,

将随访期间病死患者纳入预后不良组,存活患者纳入预后良好组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Cox 比例风险回归模型分析各主要指标与老年 CRLM 患者预后关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)值,评估血清 ICAM-1、IFN- γ 水平对老年 CRLM 患者预后不良的预测价值,AUC>0.900 表示预测性能较高,0.700~0.900 表示有一定预测性能,0.500~<0.7 表示预测性能较差。采用一般线性双变量 Spearman 直线相关分析血清 ICAM-1 水平与 IFN- γ 的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 老年 CRLM 患者预后情况 随访 3 年,根据患者病死、生存情况,将其分为预后不良组 35 例(41.67%),预后良好组 49 例(58.33%)。

2.2 两组患者基线资料及主要实验室指标比较 预后不良组患者血清 CEA、ICAM-1 水平高于预后良好组,血清 IFN- γ 水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组其他基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料、主要实验室指标比较

组别	n	性别[n(%)]		原发灶部位[n(%)]		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	CEA[M(P_{25}, P_{75}), ng/mL]
		男	女	结肠	直肠		
预后不良组	35	21(60.00)	14(40.00)	18(51.43)	17(48.57)	66.58 $\pm$ 2.13	13.26(11.92, 14.85)
预后良好组	49	27(55.10)	22(44.90)	28(57.14)	21(42.86)	66.50 $\pm$ 2.14	9.95(8.92, 11.14)
$\chi^2/t/U$		0.200		0.269		0.169	4.342
P		0.655		0.604		0.866	<0.001
组别	n	肝转移病灶数[n(%)]		转移灶最大径[n(%)]		ICAM-1 [M(P_{25}, P_{75}), μ g/L]	INF- γ [M(P_{25}, P_{75}), pg/mL]
		1~2 个	>2 个	<5 cm	$\geq$ 5 cm		
预后不良组	35	17(48.57)	18(51.43)	20(57.14)	15(42.86)	374.81(368.27, 381.18)	57.74(55.65, 61.54)
预后良好组	49	25(51.02)	24(48.98)	34(69.39)	15(30.61)	363.90(354.67, 370.55)	64.66(62.02, 66.78)
$\chi^2/t/U$		0.049		1.333		5.739	5.984
P		0.825		0.248		<0.001	<0.001

2.3 主要实验室指标与老年 CRLM 患者预后关系的 Cox 比例风险回归模型分析 将老年 CRLM 患者预后情况作为状态变量(1=病死, 0=存活), 将血清 CEA、ICAM-1、IFN- γ 水平作为自变量, 建立 Cox 比例风险回归模型, 分析结果显示, 血清 ICAM-1 水平升高、IFN- γ 水平降低是老年 CRLM 患者预后不良的

风险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.4 血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联合检测对老年 CRLM 患者预后不良的预测价值 将老年 CRLM 患者预后情况作为状态变量(1=病死, 0=存活), 并将血清 ICAM-1、IFN- γ 水平作为检验变量, 绘制 ROC 曲线(图 1), 结果显示, 血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联

合检测预测老年 CRLM 患者预后不良的 AUC 分别为 0.869、0.885、0.946,均有一定预测价值,当 ICAM-1、IFN- γ 的 cut-off 值分别取 373.423 $\mu\text{g/L}$ 、61.121 pg/mL 时,能够获得最佳预测价值。见表 3。

表 2 主要实验室指标与老年 CRLM 患者预后关系的 Cox 比例风险回归模型分析

指标	β	SE	Wald	P	HR	HR 的 95%CI
CEA	0.059	0.092	0.405	0.524	1.060	0.885~1.270
ICAM-1	0.054	0.024	4.819	0.028	1.055	1.006~1.107
IFN- γ	-0.189	0.053	12.718	<0.001	0.828	0.746~0.918

2.5 血清 ICAM-1 水平 IFN- γ 的相关性分析 双变量 Spearman 直线相关性检验结果显示,血清 ICAM-

1 水平与 IFN- γ 呈负相关($r = -0.454$, $P < 0.05$)。见图 2。

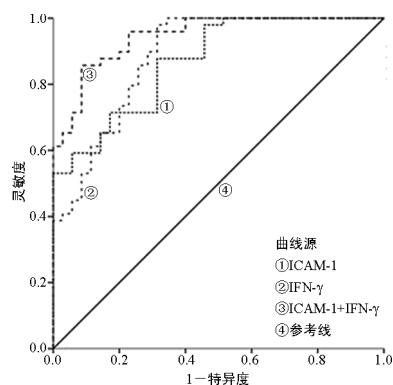


图 1 血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联合检测预测老年 CRLM 患者预后不良的 ROC 曲线

表 3 血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联合检测对老年 CRLM 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
IFN- γ	0.885	0.812~0.957	<0.001	61.121 pg/mL	0.714	0.898	0.612
ICAM-1	0.869	0.796~0.942	<0.001	373.423 $\mu\text{g/L}$	0.686	0.878	0.564
ICAM-1+IFN- γ	0.946	0.903~0.989	<0.001	—	0.771	0.918	0.689

注:—表示无数据。

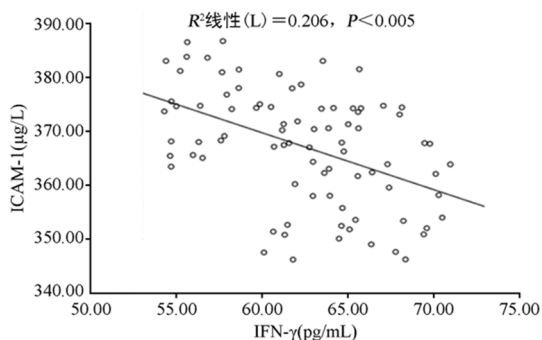


图 2 血清 ICAM-1 水平与 IFN- γ 间关系散点图

3 讨 论

肝脏是结直肠癌转移最重要的靶器官,肝转移是结直肠癌患者病死的重要因素。综合疗法是治疗 CRLM 的主要手段,可延长患者生存时间,但患者病死率仍较高,预后也不佳^[9]。闫晓峦等^[10]研究结果显示,CRLM 患者治疗后 3 年病死率为 42.7%。本研究中 84 例老年 CRLM 患者随访 3 年内病死 35 例,病死率为 41.67%,与上述研究结果相似。寻求有效指标早期预测 CRLM 患者预后不良风险十分必要。

CEA 常被临床用于消化道恶性肿瘤检测中,研究显示,血清 CEA 过表达常提示结直肠癌患者预后不良,在 CRLM 预后判断中也具有重要意义^[11-12]。但部分良性病患者血清 CEA 水平亦可显著升高,如良性肝病、胰腺炎等。可见,血清 CEA 评估 CRLM 预后特异性不高。本研究发现,预后不良组患者血清 CEA 水平高于预后良好组($P < 0.05$),但经 Cox 比例风险回归模型分析发现,血清 CEA 过表达与 CRLM 治疗预后无明显关系。这可能与 CEA 稳定性欠佳有关,具体结论还需今后进一步证实。

ICAM-1 是免疫球蛋白超家族的黏附分子,广泛表达于单核细胞、淋巴细胞及肿瘤细胞表面,主要作用是调节细胞之间、细胞与细胞外基质之间的黏附,且在细胞生长、免疫反应、炎症反应及肿瘤侵袭、转移等过程中发挥重要作用^[13-14]。ICAM-1 与恶性黑色素瘤、乳腺癌、消化道肿瘤等多种恶性肿瘤的发生、发展有关。癌细胞浸润及转移早期,局部淋巴细胞分泌肿瘤坏死因子、白细胞介素等多种炎症因子,诱导肿瘤细胞表面 ICAM-1 高表达^[15]。细胞黏附是肿瘤转移关键环节,ICAM-1 通过参与细胞黏附、对肿瘤细胞免疫杀伤过程,影响肿瘤侵袭,影响预后^[16]。吴勇等^[17]研究报道,ICAM-1 在结直肠癌外周血中过表达,随着肿瘤转移发展而增高,与肿瘤进展、预后有关。故推测血清 ICAM-1 可能与 CRLM 患者预后有关。IFN- γ 主要由辅助性 T 细胞 1 分泌,其介导的免疫反应是细胞免疫关键参与者,在肿瘤发生、抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用^[18]。方贤磊等^[19]报道,IFN- γ 在结直肠癌患者中表达显著降低,并与肿瘤发生、发展有关,加之免疫反应与 CRLM 发生有关,推测血清 IFN- γ 水平可能与 CRLM 患者预后存在联系。

本研究结果显示:预后不良组患者血清 ICAM-1 水平高于预后良好组($P < 0.05$),而血清 IFN- γ 水平低于预后良好组($P < 0.05$);Cox 比例风险回归模型分析发现,血清 ICAM-1 水平升高、IFN- γ 水平降低是 CRLM 患者治疗后预后不良的风险因子($HR = 1.055$ 、 0.828 , $P < 0.05$),推测血清 ICAM-1、IFN- γ 可能与 CRLM 患者治疗预后不良有关。分析其原因可能为,IFN- γ 具有较强的免疫调节功能,可增强抗原递呈细胞功能,低水平的 IFN- γ 可在一定程度上降

低肿瘤细胞内 mRNA 表达,致使基因翻译转录效率降低,肿瘤相关抗原表达下降,机体对肿瘤细胞免疫识别杀伤作用减弱,在一定程度上促进了肿瘤转移、浸润,从而导致不良预后^[20]。ICAM-1 表达增强可促进肿瘤细胞与血管内皮细胞相互黏附,使得肿瘤细胞通过血行及淋巴管转移,渗透到血管外,累及临近组织,进一步扩散到其他部位,导致不良预后^[21]。

进一步绘制 ROC 曲线发现血清 ICAM-1、IFN- γ 单独及联合检测对老年 CRLM 患者预后不良均有一定预测价值,以二者联合检测的预测价值更高,当二者 cut-off 值分别取 373.423 $\mu\text{g/L}$ 、61.121 pg/mL 时,可获得最佳预测价值。建议今后临床可早期监测老年 CRLM 患者血清 ICAM-1、IFN- γ 水平,一旦发现异常,应积极采取干预措施,如提高免疫系统功能,以降低患者病死风险,改善预后。进一步观察血清 ICAM-1、IFN- γ 水平之间关系,发现二者呈负相关($r = -0.454$, $P < 0.05$),说明 ICAM-1、IFN- γ 可能相互作用,共同促进 CRLM 进展,但二者具体作用机制尚未明确,结论还需证实。

综上所述,血清 ICAM-1 过表达、IFN- γ 低表达与老年 CRLM 患者预后不良有关,未来可通过早期监测血清 ICAM-1、IFN- γ 水平预测老年 CRLM 患者预后不良风险。

参考文献

- [1] MAHER B, RYAN E, LITTLE M, et al. The management of colorectal liver metastases[J]. Clin Radiol, 2017, 72(8):617-625.
- [2] HANDGRAAF H, BOOGERD L, HÖPPENER D J, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: A retrospective multicenter analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(8):1463-1471.
- [3] ODISIO B C, YAMASHITA S, HUANG S Y, et al. Local tumour progression after percutaneous ablation of colorectal liver metastases according to RAS mutation status[J]. Br J Surg, 2017, 104(6):760-768.
- [4] 张红霞, 张一帆, 霍美凤. 血清 COLIV、CEA 水平在结直肠癌肝转移诊断及预后判断中的价值[J]. 山东医药, 2017, 57(28):83-85.
- [5] 郭飞, 林杨, 张鹏程, 等. 结直肠癌组织中 CEACAM-1、NET-1 的表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2018, 58(23):48-50.
- [6] 姚天琦, 王伏生, 路晓庆, 等. 干扰素- γ 在肿瘤免疫中的双重作用[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(4):544-547.
- [7] KIM K H, YANG S S, YOON Y S, et al. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis (AJCC TNM) staging in patients with stage II and stage III colorectal carcinoma: analysis of 2 511 cases from a medical centre in Korea [J]. Colorectal Dis, 2011, 13(8):e220-e226.
- [8] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(V2013)解析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6):525-529.
- [9] QIAN Z, ZHANG G, SONG G, et al. Integrated analysis of genes associated with poor prognosis of patients with colorectal liver metastasis[J]. Oncotarget, 2017, 8(15):25500-25512.
- [10] 闫晓雷, 王崑, 包全, 等. 结直肠癌肝转移手术治疗预后及影响因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(7):508-513.
- [11] NEOFYTOU K, GIAKOUSTIDIS A, NEVES M C, et al. Increased carcinoembryonic antigen (CEA) following neoadjuvant chemotherapy predicts poor prognosis in patients that undergo hepatectomy for liver-only colorectal metastases[J]. Langenbecks Arch Surg, 2017, 402(4):599-605.
- [12] ARABZADEH A, MCGREGOR K, BRETON V, et al. EphA2 signaling is impacted by carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1-L expression in colorectal liver metastasis in a cell context-dependent manner[J]. Oncotarget, 2017, 8(61):104330-104346.
- [13] LIU J F, TSAO Y T, HOU C H. Amphiregulin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes tumor metastasis in human osteosarcoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(38):40880-40895.
- [14] SHIMURA T, SHIBATA M, GONDA K, et al. Clinical significance of soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Invest Surg, 2018, 31(6):475-482.
- [15] 费怀君, 胡容. 细胞间粘附分子-1 在肿瘤研究中的进展[J]. 药物生物技术, 2017, 24(3):259-262.
- [16] 刘子梅, 余文熙, 孙鑫, 等. ICAM-1 在三阴性乳腺癌中的表达的临床意义及与预后的关系[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(2):121-127.
- [17] 吴勇, 刘弋. 结直肠癌中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达和临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8):1124-1127.
- [18] NI C, MA P, QU L, et al. Accelerated tumour metastasis due to interferon- γ receptor-mediated dissociation of perivascular cells from blood vessels[J]. J Pathol, 2017, 242(3):334-346.
- [19] 方贤磊, 曾丽平, 李娜, 等. IFN- γ 和 IL-4 在结直肠癌组织中的表达及与临床分期的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(32):23-25.
- [20] 郭小艳. 结直肠癌患者血清中免疫相关因子的表达水平及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(17):60-64.
- [21] 杨学民, 李朝路, 李兆阳. ICAM-1、MMP-9 及 E-cadherin 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 癌症进展, 2018, 16(10):96-99.

(收稿日期:2021-08-04 修回日期:2022-06-24)