

ICAM-1 在结直肠癌组织中的表达及意义

刘洪伟¹, 陈 蕾²

(潍坊医学院附属医院麻醉科¹, 血液科², 山东 潍坊 261031)

摘要:目的 探讨细胞间黏附分子-1(ICAM-1)在结直肠癌组织与癌旁组织中表达及意义。方法 选取 2020 年 1 月-8 月潍坊医学院附属医院病理科保存的手术切除的结直肠癌组织标本 30 例, 每例标本同时取距癌组织边缘 2 cm 处的癌旁组织做对照, 采用免疫组织化学技术检测 ICAM-1 在结直肠癌组织与癌旁组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理指标的关系。结果 ICAM-1 呈散在分布的淡黄色或棕黄色颗粒, 主要定位于细胞膜上, 在胞浆和间质中也有表达, 阴性对照片中未见黄色颗粒。ICAM-1 在结直肠癌组织中的阳性表达率为 70.00%(21/30), 在癌旁组织中阳性率为 33.33%(10/30), 差异有统计学意义($P<0.05$), ICAM-1 在肿瘤淋巴结转移组织中的表达率高于无淋巴结转移组织, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但不同性别、年龄、组织学类型、病理分级以及 TNM 分期 ICAM-1 表达比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ICAM-1 在结直肠癌组织中高表达, 且与患者淋巴结转移有关, 提示 ICAM-1 可能在结直肠癌的发生与发展过程中起重要作用。

关键词: 结直肠癌; 细胞间黏附分子-1; 淋巴结转移

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.16.009

文章编号: 1006-1959(2022)16-0043-04

The Expression and Significance of ICAM-1 in Colorectal Cancer Tissues

LIU Hong-wei¹, CHEN Lei²

(Department of Anesthesiology¹, Department of Hematology², Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261031, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in colorectal carcinoma and adjacent tissues. **Methods** Thirty specimens of surgically removed colorectal cancer tissues were selected from the Department of Pathology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College from January to August 2020. At the same time, adjacent tissues 2 cm from the edge of the cancer tissues were taken from each specimen as controls. The expression of ICAM-1 in colorectal cancer tissues and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry, and its relationship with clinicopathological parameters of patients was analyzed. **Results** ICAM-1 was scattered in the distribution of light yellow or brown granules, mainly located in the cell membrane, also expressed in the cytoplasm and interstitial. The positive expression rate of ICAM-1 in colorectal cancer tissues was 70.00%, and the positive rate in adjacent tissues was 33.33%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression rate of ICAM-1 in tumor lymph node metastasis tissues was higher than that in non-lymph node metastasis tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, there was no significant difference in ICAM-1 expression between different genders, ages, histological types, pathological grades and TNM stages ($P>0.05$). **Conclusion** ICAM-1 is highly expressed in colorectal cancer tissues and is related to lymph node metastasis, suggesting that ICAM-1 may play an important role in the occurrence and development of colorectal cancer.

Key words: Colon cancer; Intercellular adhesion molecule-1; Lymphatic metastasis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤,是全球第3大常见男性癌症,第2大常见女性癌症^[1]。随着饮食结构和生活习惯的变化,近年来我国城乡居民CRC的发病率呈持续性升高,已成为我国发病率较高的恶性肿瘤之一^[2]。截至2018年,我国结直肠癌患者数量已上升至第2位,占癌症总病例数12.2%,发病率在我国恶性肿瘤中为第5位^[3]。结直肠癌细胞的侵袭和转移是引起患者死亡的重要因素,其中黏附分子在肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要作用。细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是免疫球蛋

白超家族中的成员,是一种重要的黏附分子,主要参与肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞与基质细胞之间的黏附,在肿瘤发生发展与转移中发挥重要作用^[4]。本研究采用免疫组化法研究ICAM-1在结直肠癌组织中的表达状况,并结合临床资料探讨其与患者临床病理指标的关系,以期对结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月-8月潍坊医学院附属医院病理科保存的手术切除的结直肠癌组织标本30例,患者术前未接受放化疗,临床资料完整,排除术后发生感染或肠瘘等并发症的病例。其中,男18例,女12例,年龄40~76岁,中位年龄59岁。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 每例标本同时取距癌组织边缘2 cm处的癌旁组织做对照。组织标本经10%甲醛固定,石蜡包埋后行连续切片,片厚4 μm 。免疫组化检测试剂盒购自北京博奥森公司,小鼠抗人ICAM-1单克隆

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2019WS589; 2017WS407)

作者简介: 刘洪伟(1987.8-),男,山东胶南人,硕士,主治医师,主要从事临床麻醉科工作

通讯作者: 陈蕾(1979.9-),女,山东胶南人,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事临床肿瘤治疗工作

抗体购自 CST 公司。组织切片常规脱蜡至水,于枸橼酸钠缓冲液(pH 6.0)中微波行抗原热修复 30 min,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,山羊血清阻断非特异性反应,滴加小鼠抗人 ICAM-1 单抗(稀释度 1:200),4℃过夜,37℃复温 1 h 后滴加生物素标记的二抗工作液,再滴加辣根酶标记链酶卵白素工作液,DAB 显色,自来水冲洗,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,最后中性树脂封片并镜检。

1.3 结果判断 所有切片均由病理科医师阅片,按照标本染色强度打分,其中 0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;再按照阳性细胞所占总细胞的百分比打分:阳性细胞占 0~24% 为 1 分,阳性细胞占 25%~49% 为 2 分,阳性细胞占 50%~74% 为 3 分,阳性细胞 $\geq 75\%$ 为 4 分。将染色强度和阳性细胞百分比进行相乘: <2 分为阴性表达(-);3~4 分为弱阳性表达(+);6~8 分为中等阳性表达(++);9~12 分为强阳性表达(+++)。在统计分析时将(-)与(+)归为阴性表达,(++)及(+++)归为阳性表达。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICAM-1 在结直肠癌组织中的表达 ICAM-1 呈散在分布的淡黄色或棕黄色颗粒,主要定位于细胞膜上,在胞浆和间质中也有表达,阴性对照片中未见黄色颗粒。ICAM-1 在结直肠癌组织中的阳性表达率为 70.00% (21/30),在癌旁组织中阳性率为 33.33% (10/30),差异有统计学意义 ($\chi^2=9.365, P=0.025$),见表 1、图 1。

2.2 ICAM-1 表达与患者临床病理学的关系 ICAM-1 在肿瘤淋巴结转移组织中的表达率高于无淋巴结转移组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但不同性别、年龄、组织学类型、病理分级以及 TNM 分期期间 ICAM-1 表达比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 1 ICAM-1 在结直肠癌组织中的表达[n(%)]

组织	n	阴性表达(-)	弱阳性表达(+)	中等阳性表达(++)	强阳性表达(+++)
结直肠癌组织	30	4(13.33)	5(16.67)	10(33.33)	11(36.67)
癌旁组织	30	13(43.33)	7(23.33)	6(20.00)	4(13.34)

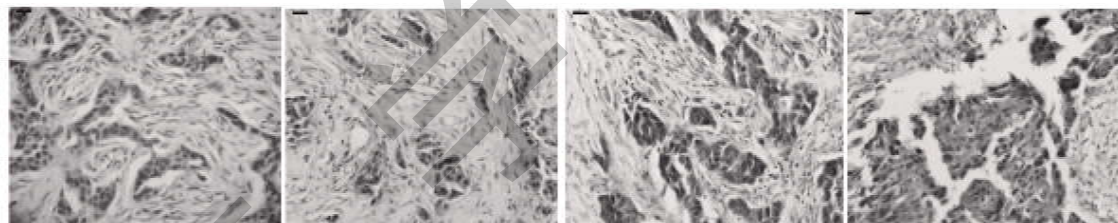


图 1 ICAM-1 在结直肠癌组织中的表达(SP 法×400)

表 2 ICAM-1 表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	ICAM-1 表达		χ^2	P
		阳性	阴性		
性别				0.238	0.626
男	18	12(66.67)	6(33.33)		
女	12	9(75.00)	3(25.00)		
年龄(岁)				0.524	0.469
<60	13	10(76.92)	3(23.08)		
≥ 60	17	11(64.71)	6(35.29)		
组织学类型				5.071	0.079
腺癌	10	6(60.00)	4(40.00)		
黏液癌	7	5(71.43)	2(28.57)		
未分化癌	13	10(76.92)	3(23.08)		

表 2(续)

临床病理特征	n	ICAM-1 表达		χ^2	P
		阳性	阴性		
病理分级				0.238	0.626
低分化	18	12(66.67)	6(33.33)		
高分化	12	9(75.00)	3(25.00)		
TNM 分期				1.118	0.773
T ₁	11	6(54.55)	5(45.45)		
T ₂	12	10(83.33)	2(16.67)		
T ₃	4	3(75.00)	1(25.00)		
T ₄	3	2(66.67)	1(33.33)		
淋巴结转移				4.983	0.026
有	19	16(84.21)	3(15.79)		
无	11	5(45.45)	6(54.55)		

3 讨论

细胞黏附分子是众多介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合分子的统称,以受体-配体结合的形式发挥作用,不但参与肿瘤细胞之间的黏附,也参与肿瘤细胞与基质细胞、血管内皮细胞之间的黏附,在肿瘤发生、发展和转移中发挥重要作用。另外,黏附分子也是机体抗肿瘤免疫应答的重要参与分子,在免疫细胞杀伤肿瘤的过程中发挥重要作用,深入研究黏附分子与肿瘤的关系具有重要意义^[5]。

ICAM-1 是一种细胞表面糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,配体是淋巴细胞功能相关抗原 1 和巨噬细胞分化抗原 1,受炎症刺激而表达上调,广泛参与细胞迁移、免疫细胞的活化等生物学活动,在组织结构的维持、炎症反应、伤口修复等方面发挥重要作用。ICAM-1 与配体结合后,通过其胞浆结构域激活下游接头蛋白分子,传递细胞信号。ICAM-1 还可通过激活 Rho-GTP 酶、Src 激酶以及 PKC 调节细胞内 Ca²⁺水平,维持细胞屏障的作用。此外,ICAM-1 可调节不同状态下细胞的通透性,正常状态下,ICAM-1 通过 PKC 来控制内皮细胞的通透性,而在炎症状态下,ICAM-1 激活 Src 激酶增加内皮细胞通透性。另 ICAM-1 可通过细胞因子调节血管内皮细胞通透性,人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 可刺激 IL-8 和 CCL5 的释放,降低内皮细胞的通透性。郎平平等^[6]研究表明,ICAM-1 还可通过肌球蛋白轻链激酶下调 F-actin 的表达,显著增加肠上皮的通透性,而肠上皮细胞表面的 ICAM-1 可通过 CD44 激活 ERK1/2 激酶,调节肌动蛋白细胞骨架,激活金属蛋白酶破坏上皮屏障功能,增加上皮细胞通透性,促进炎症反应发生。

目前对 ICAM-1 在肿瘤发生发展过程中的作用

尚存在争议。有观点认为^[7-9],ICAM-1 有助于肿瘤细胞吸附于血管内皮细胞表面,促进肿瘤细胞的侵袭与转移,在肿瘤发生过程中起到促进作用。例如,ICAM-1 可以促进骨肉瘤细胞的侵袭和转移^[10];阻断 ICAM-1 的信号通路,可以降低胶质母细胞瘤细胞和乳腺癌细胞的侵袭与转移能力^[11,12]。但也有观点认为,ICAM-1 可以促进免疫细胞杀死肿瘤细胞,从而发挥抗肿瘤作用。Budinsky AC 等^[13]研究证实,乳腺癌细胞中的 ICAM-1 的表达水平明显低于正常乳腺上皮细胞,且 ICAM-1 在乳腺癌细胞中呈低水平表达。另有研究证实^[14],ICMA-1 可通过激活 NK 细胞的 ADCC 作用,杀伤骨髓瘤细胞。单核细胞可上调尤文肉瘤表面 ICAM-1 和 MHCⅠ类分子的表达水平,增强细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤^[15,16]。国内外关于 ICAM-1 在结直肠癌发生发展中的作用报道较少。课题组前期通过 RNAi 技术构建 ICAM-1 慢病毒干扰载体,可显著下调乳腺癌细胞中 ICAM-1 的表达水平,进一步研究证实下调 ICAM-1 表达可显著抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的侵袭转移能力^[17,18]。本研究采用免疫组化技术检测结直肠癌组织中 ICAM-1 的表达状况,结果显示 ICAM-1 呈散在分布的淡黄色或棕黄色颗粒,主要定位于细胞膜上,在胞浆和间质中也有表达,阴性对照片中未见黄色颗粒。ICAM-1 在结直肠癌组织中的阳性表达率为 70.00%(21/30),在癌旁组织中阳性率为 33.33%(10/30),差异有统计学意义($P<0.05$),与既往研究结果一致^[19-21]。此外,ICAM-1 在肿瘤淋巴结转移组织中的表达率高于无淋巴结转移组织,差异有统计学意义($P<0.05$),但不同性别、年龄、组织学类型、病理分级以及 TNM 分期间 ICAM-1 表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 ICAM-1 可能参与结直肠癌淋巴结转移,检测 ICAM-1 可能对

早期发现结直肠癌以及预测肿瘤细胞有无淋巴结转移有重要作用。有研究发现^[2], ICAM-1 表达水平与结直肠癌患者 TNM 分期呈正相关, 而本研究发现 ICAM-1 与肿瘤患者的 TNM 分期无相关性, 这可能与不同课题组所采用不同的抗体检测 ICAM-1 不同抗原肽段有关, 或与本课题组织样本量偏小有关。

综上所述, ICAM-1 在结直肠癌组织中高表达, 且与患者淋巴结转移有关, 提示 ICAM-1 可能在结直肠癌的发生与发展过程中起重要作用。

参考文献:

- [1] Pilleron S, Soto-Perez-De-Celis E, Vignat J, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(3):601-608.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(6):341-360.
- [3] 褚锋, 杨侃侃, 李启信. 青年结直肠癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. *医学信息*, 2021, 34(2):5-7.
- [4] Benedicto A, Romayor I, Arteta B. Role of liver ICAM-1 in metastasis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):3883-3892.
- [5] Gupta A, Rosato AJ, Cui F. Vaccine candidate designed against carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules using immunoinformatics tools [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(16):6084-6098.
- [6] 郎平平, 林秋月, 白洁, 等. ICAM-1 在心血管疾病中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(1):57-60.
- [7] Shi M, Li ZY, Zhang LM, et al. Hsa_circ_0007456 regulates the natural killer cell-mediated cytotoxicity toward hepatocellular carcinoma via the miR-6852-3p/ICAM-1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):94.
- [8] Kusmardi K, Wiyarta E, Rusdi NK, et al. The potential of lunasin extract for the prevention of breast cancer progression by upregulating E-Cadherin and inhibiting ICAM-1[J]. *F1000Res*, 2021, 10:902.
- [9] Naito K, Suzuki S, Ohwada C, et al. ICAM1-Negative Intravascular Large B-Cell Lymphoma of the Pituitary Gland: A Case Report and Literature Review [J]. *AACE Clin Case Rep*, 2021, 7(4):249-255.
- [10] Lin YM, Chang ZL, Liao YY, et al. IL-6 promotes ICAM-1 expression and cell motility in human osteosarcoma[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1):135-143.
- [11] Yoo KC, Kang JH, Choi MY, et al. Soluble ICAM-1 a Pivotal Communicator between Tumors and Macrophages, Promotes Mesenchymal Shift of Glioblastoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021. Epub 2021 Nov 23.
- [12] Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3):787-799.
- [13] Budinsky AC, Brodowicz T, Wiltshcke C, et al. Decreased expression of ICAM-1 and its induction by tumor necrosis factor on breast-cancer cells in vitro[J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(6):1086-1090.
- [14] Klausz K, Cieker M, Kellner C, et al. Fc-engineering significantly improves the recruitment of immune effector cells by anti-ICAM-1 antibody MSH-TP15 for myeloma therapy [J]. *Haematologica*, 2021, 106(7):1857-1866.
- [15] Biele E, Schober SJ, Prexler C, et al. Monocyte Maturation Mediators Upregulate CD83, ICAM-1 and MHC Class 1 Expression on Ewing's Sarcoma, Enhancing T Cell Cytotoxicity[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3070.
- [16] Lo HC, Xu Z, Kim IS, et al. Resistance to natural killer cell immunosurveillance confers a selective advantage to polyclonal metastasis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7):709-722.
- [17] Di D, Chen L, Wang L, et al. Downregulation of human intercellular adhesion molecule-1 attenuates the metastatic ability in human breast cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3):1541-1548.
- [18] 邱大琳, 陈蕾, 王丽娜, 等. 人细胞间黏附分子 1 基因慢病毒干扰载体感染 MCF-7 细胞下调靶基因表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(8):1048-1052.
- [19] 陈蕾, 李泉, 高文凤, 等. ICAM-1 基因沉默对人淋巴瘤细胞迁移及侵袭的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(13):19-22.
- [20] Yilmaz C, Koksoy S, Ceker T, et al. Diclofenac down-regulates COX-2 induced expression of CD44 and ICAM-1 in human HT29 colorectal cancer cells [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(11):2259-2272.
- [21] Lenz HJ, Argiles G, Yoshino T, et al. Association of Consensus Molecular Subtypes and Molecular Markers With Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Biomarker Analyses From LUME-Colon 1 [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, 20(1):84-95.
- [22] 李兆德, 段升军, 王立国, 等. 结肠癌患者肿瘤组织及外周血 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2007, 10(5):412-415.

收稿日期:2022-01-13;修回日期:2022-01-24

编辑/杜帆