胃癌患者血清活化白细胞黏附分子水平的测定及临床意义

徐学卓¹, 缪宇锋² (1. 江苏东南大学医学院附属盐城医院南院检验科, 江苏盐城 224001;
2. 江苏省盐城市第一人民医院肿瘤科 224001)

【摘要】 目的 观察胃癌患者血清活化白细胞黏附分子(ALCAM)的表达水平,并探讨其与胃癌临床病理特征的相关性。**方法** 共纳入胃癌组 121 例及健康对照组 86 例,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测每组患者的血清 ALCAM 水平。**结果** 胃癌组患者血清 ALCAM 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清 ALCAM 水平随胃癌 TNM 分级的增加而升高,并与 TNM 分级呈正相关性($r = 0.258, P < 0.05$)。**结论** 胃癌患者血清 ALCAM 水平显著升高且升高程度与肿瘤的 TNM 分级相关,ALCAM 有望成为诊断胃癌发病及预测胃癌进展程度的重要血清学标记物。

【关键词】 胃癌; 血清活化白细胞黏附分子; 生化标记物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2385-02

Significance of serum ALCAM detection in patients with gastric cancer XU Xue-zhuo¹, MIAO Yu-feng² (1. Clinical Laboratory, Affiliated Yancheng Hospital, Medical College of Southeast University, Yancheng, Jiangsu 224001, China; 2. Department of Cancer, the First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu 224005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum level of activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) and clinicopathological characteristics of gastric cancer. **Methods** 121 patients with gastric cancer ($n = 121$) and 86 healthy controls ($n = 86$) were enrolled, and detected for serum level of ALCAM by using enzyme-linked immunosorbent assay kit. **Results** Serum ALCAM level in gastric cancer group was significantly higher than healthy control group ($P < 0.01$). Serum ALCAM level was positively correlated with the increasing of clinical TNM stage of gastric cancer ($r = 0.258, P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with gastric cancer, serum ALCAM level could be significantly increased and related with clinical TNM stage, which might serve as a biochemical marker for diagnosis and prognosis of gastric cancer.

【Key words】 gastric cancer; activated leukocyte cell adhesion molecule; biochemical marker

胃癌是国内常见的恶性肿瘤,其发病率及病死率均居各类恶性肿瘤的首位^[1]。血清学标记物检测因无创、取材容易、方法简便,已成为临床胃癌检测的重要手段。活化白细胞黏附分子(ALCAM)是存在于细胞表面的免疫球蛋白超家族成员,通过同嗜性和异嗜性黏附(ALCAM-CD6)参与细胞间相互作用^[2-3]。ALCAM广泛表达于胸腺上皮细胞、活化的白细胞、上皮细胞、骨髓细胞、成纤维细胞、胰腺腺泡和胰岛细胞、神经元、肝和骨髓^[4-5]。ALCAM被认为在各种肿瘤细胞株,包括转移性黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌皆有表达^[2,6-7]。本研究旨在通过检测胃癌患者的血清 ALCAM 水平,探讨其与胃癌患者各临床指标的关系。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 2009 年 5 月至 2012 年 5 月于本院手术并经病理活检诊断为胃癌的患者 121 例为胃癌组,其中男 81 例,女 40 例,年龄 44~79 岁;另选本院同期健康体检者 86 例为健康对照组,其中男 57 例,女 29 例,年龄 41~83 岁。胃癌的临床诊断及分期标准参照 2002 年抗癌国际联盟(UICC)的 TNM 分期系统^[8]。主要排除标准:(1)全身系统性炎症疾病;(2)全身急慢性感染性疾病;(3)严重的肝肾功能障碍。该研究得到本院伦理委员会批准。

1.2 方 法

1.2.1 仪器与试剂 血清 ALCAM 酶联免疫吸附试验

(ELISA)试剂盒购自美国 R&D 公司,采用 JR2008-A 型自动 96 孔微孔板酶标仪测每组样品的吸光度。

1.2.2 血生化检测 所有受试对象均采集清晨空腹静脉血 5 mL,离心分离血清后置于-80℃冰箱中贮存备用。血清 ALCAM 水平检测采用 ELISA,严格按照试剂盒要求进行,用酶标仪在 450 nm 处读吸光度值,绘制标准曲线并计算血清 ALCAM 水平。

1.3 统计学处理 所有统计分析均采用 SPSS11.0 软件进行。对各组数据进行方差齐性检验(Levene 检验)及正态性检验(F 检验)。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用率表示。两组间均数的差异比较采用两样本 t 检验,多组间均数的差异比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Turkey Post-hoc 检验。两组间率的差异比较采用 χ^2 检验。血清 ALCAM 水平与胃癌患者 TNM 分级的相关性采用 Spearman 相关分析。以双尾 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组的基本临床资料 两组患者的年龄、性别、体质指数、高血压比例、糖尿病比例等基本临床资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组资料均衡可比,见表 1。

2.2 两组的血清 ALCAM 水平 研究结果显示,胃癌组患者的血清 ALCAM 水平 $[(56.37 \pm 7.89) \text{ ng/L}]$ 较健康对照组 $[(34.05 \pm 4.59) \text{ ng/L}]$ 明显升高,差异有统计学意义($P <$

0.01)。

表 1 两组的基本临床资料

组别	年龄(岁)	体质指数(kg/m)	男性[n(%)]	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]
胃癌组(n=121)	66.61±12.36	23.77±4.20	81(66.9)	52(43.0)	34(28.1)
健康对照组(n=86)	68.11±11.90	24.33±4.11	46(66.3)	34(46.5)	21(24.4)
P	0.417	0.532	0.921	0.621	0.555

2.3 胃癌患者血清 ALCAM 水平与临床病理特征的关系
胃癌患者血清 ALCAM 水平随着 TNM 分级的增加而增高 ($P < 0.05$), 进一步通过 Spearman 相关分析显示, 血清 ALCAM 水平与胃癌病变的 TNM 分级呈显著正相关性 ($r = 0.258, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 ALCAM 水平与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	血清 ALCAM 水平(ng/L)	P	
年龄	<60 岁	48	51.75±6.36	0.252
	≥60 岁	73	57.48±7.84	
性别	男性	81	56.79±8.04	0.614
	女性	40	54.45±7.26	
肿瘤大小	≤5cm	62	58.11±8.46	0.278
	>5cm	59	57.38±7.32	
肿瘤部位	贲门	25	54.87±8.19	0.516
	胃体	47	56.55±8.17	
	胃窦	49	56.22±7.35	
分化程度	高、中分化	57	53.85±7.79	0.147
	低、未分化	64	58.41±8.64	
TNM 分期	I	18	44.94±5.70	0.007
	II	31	49.41±6.03	
	III	37	56.71±7.32	
	IV	35	59.43±7.83	

3 讨 论

胃癌发病隐匿, 近半数早期患者没有临床症状, 因此, 寻找可靠的血清生物标记物有助于胃癌早期诊断及预后评估。同时, 生物标记物的深入研究可加深人们对胃癌发病机制的理解, 并对临床治疗起重要的指导作用。

ALCAM 为由 583 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白, 其基因位于人第 13 号染色体长臂(3q13.1-q13.2)。既往的研究证实, ALCAM 广泛表达于上皮细胞、白细胞、神经纤维、间叶祖细胞等组织细胞, 通过分子间黏附作用介导细胞与细胞的相互作用, 参与造血发生、胸腺发育、免疫应答、神经轴突的延伸、神经细胞的迁移和成骨等作用^[9-10]。

目前对于 ALCAM 在肿瘤发生、侵袭和转移中的作用尚存较多争议。有研究表明, 乳腺癌组织中, ALCAM 表现为抑癌基因, 其表达下降使肿瘤细胞黏附能力渐弱, 能动性增强, 从而促进肿瘤远处转移^[11-12]。然而, 本研究发现, 胃癌组血清 ALCAM 水平显著高于健康对照组, 且随着 TNM 分级的增加而增高, 两者呈显著正相关性。提示血清 ALCAM 水平表达上调的胃癌侵袭力更强, 更易于转移, 与 Verma 等^[13]及 Varghese 等^[14]的研究结果相符, 提示 ALCAM 可作为评估胃癌预后的指标。ALCAM 可能促进基质金属蛋白酶-2(MMP-

2)的激活, 而侵袭性肿瘤的生长常伴随 MMP 激活和蛋白水解作用, 也可能与 α-连环蛋白丢失、血管形成等其他肿瘤侵袭增强机制有关^[15]。

本研究结果显示, 血清 ALCAM 水平在一定程度上可为胃癌患者预后的判断提供参考依据, 是一项具有潜在价值的肿瘤相关标志物。但与其与患者性别、年龄、胃癌组织的分化程度等的关系还有待进一步研究证实。本研究的主要局限性在于该研究为小样本量的单中心研究, 因此该研究结论仍需要大样本量的多中心前瞻性研究来证实。

综上所述, 胃癌患者血清 ALCAM 水平显著升高, 且升高程度与肿瘤的 TNM 分级相关, ALCAM 可能成为诊断胃癌发病及预测胃癌进展程度的重要血清肿瘤标记物。

参考文献

- [1] 郭卫红, 宋宏先, 尚飞燕. 胃癌患者血清肿瘤坏死因子-α及肿瘤坏死因子可溶性受体 I 检测意义[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(3):244-245.
- [2] Degen WG, van Kempen LC, Gijzen EG, et al. MEMD, a new cell Adhesion molecule in metastasizing human melanoma cell lines, is identical to ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule)[J]. Am J Pathol, 1998, 152(3):805-813.
- [3] Bowen MA, Aruffo AA, Bajorath J. Cell surface receptors and their ligands; in vitro analysis of CD6-CD166 interactions[J]. Proteins, 2000, 40(3):420-428.
- [4] Stephan JP, Bald L, Roberts PE, et al. Distribution and function of the adhesion molecule BEN during rat development[J]. Dev Biol, 1999, 212(2):264-277.
- [5] Seshi B, Kumar S, Sellers D. Human bone marrow stromal cell: co-expression of markers specific for multiple mesenchymal cell lineages[J]. Blood Cells Mol Dis, 2000, 26(3):234-246.
- [6] van Kempen LC, van den Oord JJ, van Muijen GN, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule/CD166, a marker of tumor progression in primary malignant melanoma of the skin[J]. Am J Pathol, 2000, 156(3):769-774.
- [7] Tomita K, van Bokhoven A, Jansen CF, et al. Coordinate recruitment of E-cadherin and ALCAM to cell-cell contacts by alpha-catenin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267(3):870-874.
- [8] Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric Cancer. Union Internacional Contra la Cancrum/American Joint Committee on Cancer[J]. Br J Surg, 2002, 89(11):1405-1408.
- [9] Ikeda K, Quertermous T. Molecular isolation(下转第 2388 页)

指标。

尿培养结果作为诊断尿路感染的金标准,但是尿培养阴性率较低,左培媛和陈丹丹^[1]在研究中获得尿培养结果阳性结果为 26.3%、36.0%、24.4%,何旭英^[2]在泌尿道感染患儿病原菌分布中得到尿培养结果阳性率为 17.91%。本次实验中感染组 134 例感染患者尿培养结果仅 43 例为阳性,敏感度仅为 32.1%,如依靠尿培养结果来对肾盂肾炎进行诊断,会导致大量漏诊。

PCT 是一种脓毒症诱导蛋白,是无激素活性的降钙素前肽物质,为含 116 个氨基酸的糖蛋白,相对分子质量为 13×10^3 ,由含 57 个氨基酸的 N 端,含 32 个氨基酸的降钙素-和含 21 个氨基酸的钙抑肽组成,正常情况下,甲状腺滤泡旁细胞是 PCT 的主要细胞来源。PCT 是在研究肿瘤过程中无意发现的,1991 年海湾战争前,一个法国军医小组在研究由吸入毒气造成的肺损伤标志物是发现 PCT 其有标记作用,数月后在伴发感染性休克以及脓毒血症的烧伤患者中发现血清 PCT 水平明显升高,认为 PCT 与脓毒血症有关系。

Assicot^[4]报道在细菌性感染的儿童血清中 PCT 水平升高,而无感染的患儿血清 PCT 值正常或轻度升高,从而首先提出 PCT 可以作为细菌性感染的血清学标志。之后,大量研究证实了上述观点,国外学者已将 PCT 作为细菌感染的标志物及预后判断指标。同时有学者提出,在真菌感染时,其浓度也会明显升高^[5]。近年来的研究表明^[6],病毒感染、自身免疫性疾病、白血病、肿瘤等不能诱导 PCT 产生,而在细菌性感染、真菌性感染时出现血清中 PCT 水平的明显升高,且其水平的变化与疾病的严重程度一致,因而 PCT 在细菌、真菌感染的辅助诊断以及预后判断方面有较高的临床价值。本次实验中,血清 PCT 在感染组和对照组之间差异有统计学意义($P < 0.01$),在辅助诊断肾盂肾炎时,其敏感度和特异度分别为 94.0% 和 82.8%,特异度明显高于 hs-CRP,但敏感度低于 hs-CRP。

hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,在机体出现损伤时出现,被激活的单核细胞可释放白介素,后者刺激肝脏细胞加速合成 hs-CRP,使得血清中 CRP 浓度成倍增长^[7]。国内外很多研究也证实,炎症可导致血清 hs-CRP 水平会迅速升高,在炎症消退时又会迅速下降,且血清 CRP 水平变化可以反映炎症的严重程度以及预后^[8]。但是,作为一种急性时相反应蛋白,

在机体出现损伤时,血清中 hs-CRP 水平都会升高,表明它是一种非特异的炎症指标,对感染诊断的特异性不高。本次实验中,血清 hs-CRP 在感染组与健康对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$),在辅助诊断肾盂肾炎时的敏感度和特异度分别为 97.0% 和 64.2%。

基于 hs-CRP 和 PCT 各自的优缺点,本次实验通过对 hs-CRP 和 PCT 联合检测,证实辅助诊断肾盂肾炎时,其敏感度及特异度分别达到 98.5% 和 89.6%,好于各个项目的单独检测。

综上所述,在肾盂肾炎时,PCT 和 hs-CRP 均显著升高,两者联合检测在肾盂肾炎的诊断上有价值,可以评估病情,指导临床及时、合理用药,同时对预后提示作用。

参考文献

- [1] 左培媛,陈丹丹. 2003~2009 年湖北十堰地区尿培养病原菌分布及耐药性变迁[J]. 临床内科杂志,2010,6(6):411-414.
- [2] 何旭英. 泌尿道感染患儿病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(12):48-49.
- [3] Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin[J]. Physiol Res, 2000, 49(Suppl1): 57-59.
- [4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis an infection [J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [5] 于学忠. 降钙素原[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2): 231-235.
- [6] 郝玲, 任常军, 王炳辉, 等. CD64、降钙素原在新生儿败血症诊断中的价值[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(3): 216-218.
- [7] 王美荣. C-反应蛋白在临床疾病中的应用[J]. 中华临床医学研究杂志, 2007, 13(18): 1017-1018.
- [8] 李晓阳, 郭血清. C-反应蛋白[J]. 河北医学, 2002, 8(9): 856-857.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-12)

(上接第 2386 页)

and characterization of a soluble isoform of activated leukocyte cell adhesion molecule that modulates endothelial cell function [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (53): 55315-55323.

- [10] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmarm C, et al. Expression profiling of microdissected matched pmstate Cancer samples reveal CD166/MEMD and CD24 a8 a new prognostic markers for patient survival[J]. J Pathol, 2005, 205(4): 359-376.
- [11] King JA, Ofori-Acquah SF, Stevens T, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule in breast Cancer: prognostic indicator[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(5): 478-487.
- [12] Burkhardt M, Mayordomo E, Winzer KJ, et al. Cytoplasmic overexpression of ALCAM is prognostic of disease progression in breast Cancer[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(4): 403-409.

- [13] Verma A, Shukla NK, Deo SV, et al. MEMD/ALCAM: a potential marker for tumor invasion and nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncology, 2005, 68(4-6): 462-470.
- [14] Varghese S, Burness M, Xu H, et al. Site-specific gene expression profiles and novel molecular prognostic factors in patients with lower gastrointestinal adenocarcinoma diffusely metastatic to liver or peritoneum[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(15): 3460-3471.
- [15] Lunter PC, van Kilsdonk JW, van Beek H, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166/MEMD), a novel actor in invasive growth, controls matrix metalloproteinase activity[J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 8801-8808.

(收稿日期:2012-11-21 修回日期:2013-01-12)