

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 18. 021

血清 sP-selectin、sICAM-1 水平对卵巢癌患者术后预后的影响

张红英,徐炜炜[△]

陕西中医药大学第二附属医院妇产科,陕西咸阳 712000

摘要:**目的** 分析血清可溶性 P-选择素(sP-selectin)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平对卵巢癌患者切除术后预后的影响。**方法** 选择 2012 年 7 月至 2014 年 6 月医院收治的行手术切除的卵巢癌患者,术前检测血清 sP-selectin、sICAM-1 水平,采集临床资料,术后随访,统计分析影响患者术后预后的独立危险因素。**结果** 共纳入 114 例患者,随访截止日期为 2019 年 2 月,中位随访时间为 57 个月,患者术后 1、3、5 年无复发生存率为 86.0%、62.3%、53.5%。术后 1、3、5 年总生存率为 93.9%、74.6%、71.9%,术后 5 年复发总计 53 例(46.5%),5 年死亡总计 32 例(28.1%)。血清 sP-selectin、sICAM-1 水平预测复发的 ROC 曲线下面积分别为 0.710、0.712,临界值分别为 100.42 ng/mL、166.44 ng/mL;肿瘤个数 ≥ 2 个、存在微血管侵犯、肿瘤包膜不完整、术前血清 sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL、术前血清 sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL 是卵巢癌患者术后复发、总生存的独立危险因素($P<0.05$)。术前血清 sP-selectin <100.42 ng/mL、sICAM-1 <166.44 ng/mL 水平的卵巢癌患者术后无复发生存率和总生存率均高于术前血清 sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL、sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL 水平的卵巢癌患者($P<0.001$)。**结论** 术前血清 sP-selectin、sICAM-1 水平高的卵巢癌患者切除术后预后较差。

关键词: 卵巢癌; 可溶性 P-选择素; 可溶性细胞间黏附分子-1; 预后

中图法分类号: R737.31; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)18-2536-05

Influence of serum sP-selectin and sICAM-1 levels on postoperative prognosis in patients with ovarian cancer

ZHANG Hongying, XU Weiwei[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract:**Objective** To analyze the influence of serum soluble P-selectin(sP-selectin) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) levels on the prognosis after resection in the patients with ovarian cancer.**Methods** The patients with ovarian cancer treated by operation incision in this hospital from July 2012 to June 2014 were selected. The levels of serum sP-selectin and sICAM-1 were measured before operation, the clinical data were collected, the follow-up was conducted after operation, and the independent risk factors affecting postoperative prognosis were statistically analyzed.**Results** A total of 114 cases were included, the follow-up deadline was February 2019, and the median follow-up time was 57 months. The recurrence-free survival rates of the patients in postoperative 1, 3, 5 years were 86.0%, 62.3%, and 53.5% respectively. The 1, 3, 5 year overall survival rates were 93.9%, 74.6% and 71.9% respectively. A total of 53 cases (46.5%) had recurrence in 5 years after surgery, and 32 cases (28.1%) died in 5 years. The areas under the receiver operating characteristic(ROC) curve of serum sP-selectin and sICAM-1 levels for predicting the recurrence were 0.710 and 0.712, respectively, and the critical values were 100.42 ng/mL and 166.44 ng/mL, respectively. The tumor number ≥ 2 , microvascular invasion presence, incomplete tumor envelope, preoperative serum sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL and preoperative serum sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL were the independent risk factors for postoperative recurrence and total survival in the patients with ovarian cancer ($P<0.05$). The postoperative recurrence-free survival rate and overall survival rate in ovarian cancer patients with preoperative serum sP-selectin <100.42 ng/mL and sICAM-1 <166.44 ng/mL were higher than those in ovarian cancer patients with preoperative serum sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL and sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL ($P<0.001$).**Conclusion** The ovarian cancer patients with high serum sP-selectin and sICAM-1 levels before operation have poor prognosis after radical resection.

Key words: ovarian cancer; soluble P-selectin; soluble intercellular adhesion molecule-1; prognosis

卵巢癌是女性生殖器常见的恶性肿瘤之一,由于卵巢解剖位置位于盆腔深部,加上卵巢癌早期无典型症状,故而成为妇科恶性肿瘤患者死亡的最常见原因,严重威胁妇女的健康和生命。有报道称 2015 年我国新增卵巢癌病例 52 100 例,死亡 22 500 例^[1]。卵巢癌组织学类型繁多,其中以上皮性卵巢癌(EOC)最为常见,约占总数的 95%。虽然 EOC 常见于中老年患者,但亦有年轻化的趋势,约有 14% 的患者发病年龄未满 40 岁,且有部分患者早期确诊时不足 35 岁^[2]。手术是治疗卵巢癌的主要方法,并根据病理分期、组织学分型等决定是否给予辅助化疗。卵巢癌患者经外科手术治疗后 5 年内复发率较高,极大地影响远期生存,且一旦复发几乎难以治愈。因此,探索卵巢癌预后相关因素,通过控制预后因素判断给予最佳治疗方式来预防复发、延长生存时间、提高生存质量十分必要。可溶性 P-选择素(sP-selectin)是选择素家族的重要成员^[3];可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)是黏附分子免疫球蛋白超家族的成员之一^[4]。有相关研究显示 sP-selectin 和 sICAM-1 与肿瘤细胞的转移、侵袭密切相关^[5-6],但国内关于 sP-selectin 和 sICAM-1 对卵巢癌患者手术后预后影响的研究报道较少。本研究检测了 EOC 患者术前血清 sP-selectin 和 sICAM-1 水平,旨在探讨血清 sP-selectin 和 sICAM-1 水平对卵巢癌患者术后预后的影响,为临床评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性队列研究,选择 2012 年 7 月至 2014 年 6 月医院收治的行手术切除的 EOC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)行妇科手术治疗且术后病理证实为 EOC;(2)术前按国际妇产科学联合会(FIGO)分期为 I~IV 期;(3)临床或随访资料完整。排除标准:(1)术前合并凝血功能异常;(2)围术期死亡;(3)合并其他恶性肿瘤或术前接受其他抗癌治疗。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。所有患者对本研究知情同意,均签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 sP-selectin 和 sICAM-1 的检测 所有患者均在术前抽取清晨空腹外周静脉血 3 mL,离心取血清后立即于 -20℃ 保存。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测血清 sP-selectin 水平,独立检测 3 次,取平均值,检测试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司;采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 sICAM-1,独立检测 3 次,取平均值,检测试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.2 临床资料采集 记录所有患者性别、年龄、肿瘤个数、微血管侵犯、FIGO 分期、手术切缘长度、输血等情况。

1.2.3 随访 通过门诊、电话、微信、上门等方式进行随访,患者术后 2 年内每 2~3 个月随访复查 1 次,术后第 3 年开始每 6 个月随访复查 1 次,第 5 年开始每年随访复查 1 次。若怀疑复发,则需进行 CT 及 MRI 明确诊断,必要时穿刺活检,明确复发后,采取针对性治疗。复发是指患者在术后经影像学或活检确诊卵巢组织新发病灶。无复发生存时间是指从患者手术当天到最早明确复发(或随访截止)的时间;总生存时间是指从患者手术当天到因卵巢癌死亡(或随访截止)的时间。

1.3 统计学处理 所得数据使用 SPSS17.0 进行统计分析。计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sP-selectin、sICAM-1 水平对复发的预测价值,计算 sP-selectin、sICAM-1 的临界值。采用 Kaplan-Meier 法绘制无复发生存曲线和总生存曲线,采用 Log-rank 法进行组间比较,采用 Logistic 回归进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 研究共纳入 114 例女性患者,年龄 28~79 岁,中位年龄为 54 岁。随访截止日期为 2019 年 2 月,中位随访时间为 57 个月,患者术后 1、3、5 年无复发生存率为 86.0%、62.3%、53.5%。术后 1、3、5 年总生存率为 93.9%、74.6%、71.9%。术后 5 年复发总计 53 例(46.5%),5 年死亡总计 32 例(28.1%),其中 30 例因卵巢癌死亡(26.3%),1 例死于交通意外(0.9%),1 例死于慢性心力衰竭(0.9%)。

2.2 患者术前血清 sP-selectin、sICAM-1 临界值的确定 以术前血清 sP-selectin、sICAM-1 预测患者 5 年复发情况的 ROC 曲线,结果显示血清 sP-selectin 水平的 ROC 曲线下面积为 0.710,血清 sP-selectin 的临界值为 100.42 ng/mL,此时灵敏度和特异度分别为 47.2%、88.5%;血清 sICAM-1 水平的 ROC 曲线下面积为 0.712,血清 sICAM-1 的临界值为 166.44 ng/mL,此时灵敏度和特异度分别为 73.6%、63.9%。

2.3 影响患者术后预后的单因素和多因素分析结果 单因素分析结果显示:肿瘤个数、微血管侵犯、FIGO 分期及术前血清 sP-selectin、sICAM-1 水平均与卵巢癌患者术后复发、总生存相关($P<0.05$),见表 1;Logistic 多因素分析结果显示:肿瘤个数 ≥ 2 个、存在微血管侵犯、FIGO 分期 III~IV 期、术前血清 sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL、术前血清 sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL 是卵巢癌患者术后复发、总生存的独立危险因素($P<0.05$),见表 2、3。

2.4 术前血清 sP-selectin 水平对患者预后的影响 根据患者术前 sP-selectin 水平将患者分为低水平组(<100.42 ng/mL)83 例和高水平组(≥ 100.42 ng/mL)31 例。

mL)32 例。由图 1 可知,sP-selectin 低水平组患者无复发生存率高于 sP-selectin 高水平组(Log-rank $\chi^2=14.28,P<0.001$)。由图 2 可知,sP-selectin 低水平组患者总生存率高于 sP-selectin 高水平组(Log-rank $\chi^2=11.85,P<0.001$)。

表 1 卵巢癌患者无复发生存情况和总生存情况的单因素分析

变量	<i>n</i>	无复发生存情况(<i>n</i> =61)				总生存情况(<i>n</i> =82)			
		中位生存时间(月)	5 年生存率[%]	χ^2	<i>P</i>	中位生存时间(月)	5 年生存率[%]	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)									
<60	79	54	44(55.70)	0.495	0.482	64	58(73.42)	0.282	0.595
≥60	35	52	17(48.57)			63	24(68.57)		
肿瘤个数(个)									
1	83	59	51(61.45)	7.729	0.005	70	67(80.72)	11.688	0.001
≥2	31	20	10(32.26)			48	15(48.39)		
微血管侵犯									
无	86	60	56(65.12)	18.964	<0.001	68	67(77.91)	6.196	<0.001
有	28	17	5(17.86)			50	15(17.44)		
FIGO 分期									
I~II期	70	61	46(65.71)	10.861	0.001	68	56(80.00)	5.850	0.016
III~IV期	44	30	15(34.09)			57	26(37.14)		
手术切缘长度(cm)									
≤1	96	55	54(56.25)	1.837	0.175	65	72(75.00)	2.838	0.092
>1	18	39	7(38.89)			55	10(55.56)		
输血									
无	10	57	7(12.28)	1.198	0.274	68	7(12.28)	0.020	0.887
有	104	55	54(52.88)			68	75(72.12)		
血清 sP-selectin(ng/mL)									
<100.42	82	60	55(67.07)	21.606	<0.001	68	66(80.49)	10.596	0.001
≥100.42	32	24	6(18.75)			48	16(50.00)		
血清 sICAM-1(ng/mL)									
<166.44	55	62	41(74.55)	18.905	0.001	71	46(83.64)	7.213	0.007
≥166.44	59	48	20(33.9)			57	36(61.02)		

表 2 影响卵巢癌患者术后复发的多因素分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
血清 sP-selectin	0.893	0.294	9.226	0.002	2.443(1.373~4.347)
血清 sICAM-1	0.595	0.315	3.562	0.032	1.983(1.089~3.464)
肿瘤个数	0.910	0.290	9.868	0.002	2.484(1.408~4.383)
微血管侵犯	1.080	0.293	13.567	<0.001	2.943(1.657~5.228)
FIGO 分期	0.887	0.276	10.288	0.001	2.427(1.412~4.173)

表 3 影响卵巢癌患者术后总生存的多因素分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
血清 sP-selectin	0.789	0.351	5.048	0.025	2.201(1.106~4.379)
血清 sICAM-1	0.826	0.400	4.263	0.039	2.285(1.043~5.005)
肿瘤个数	1.157	0.345	11.258	0.001	3.181(1.618~6.254)

续表 3 影响卵巢癌患者术后总生存的多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
微血管侵犯	0.745	0.352	4.496	0.034	2.107(1.058~4.197)
FIGO 分期	0.782	0.340	5.297	0.021	2.186(1.123~4.253)

2.5 术前血清 sICAM-1 水平对患者预后的影响
根据患者术前 sICAM-1 水平分为低水平组 (<166.44 ng/mL)和高水平组 (≥166.44 ng/mL)。由图 3 可知,sICAM-1 低水平组术后无复发生存率高于 sICAM-1 高水平组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.75,P<0.001$)。由图 4 可知,sICAM-1 低水平组总生存率高于 sICAM-1 高水平组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=9.74,P<0.001$)。

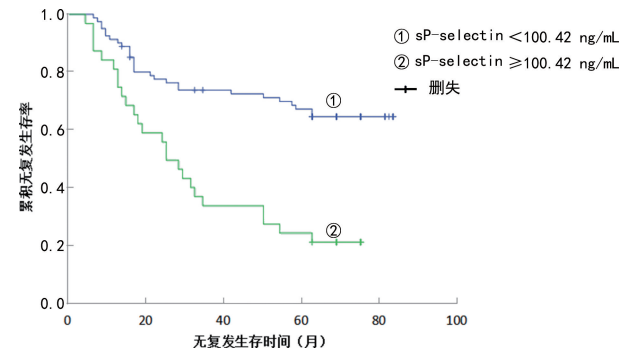


图 1 不同术前血清 sP-selectin 水平卵巢癌患者术后无复发生存曲线

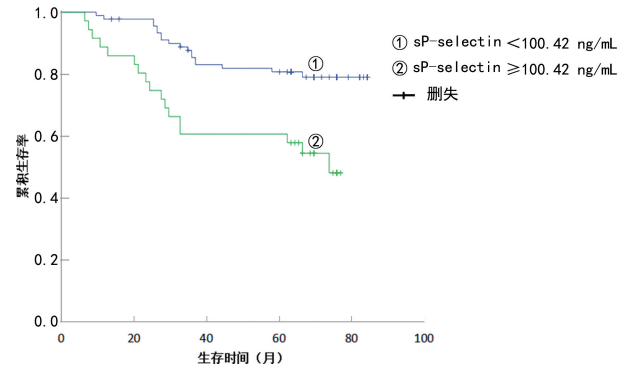


图 2 不同术前血清 sP-selectin 水平卵巢癌患者术后总生存曲线

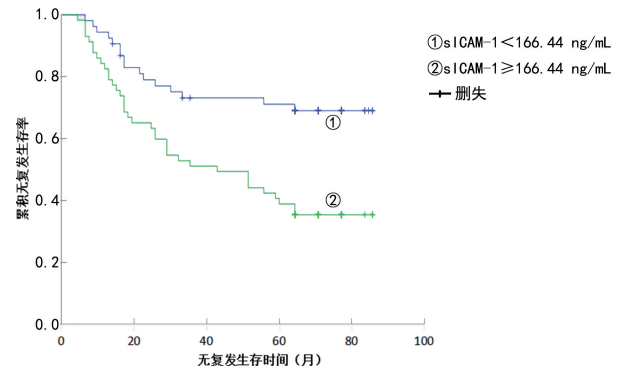


图 3 不同术前血清 sICAM-1 水平卵巢癌患者术后无复发生存曲线

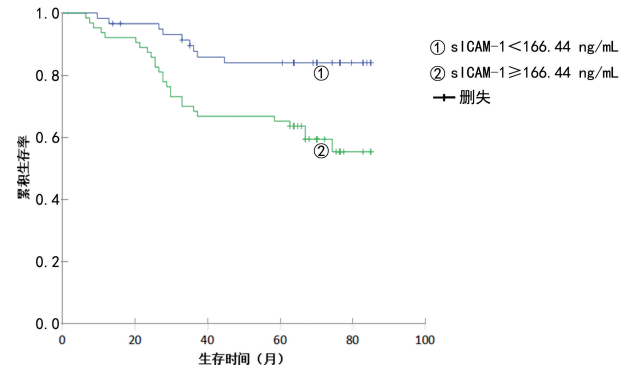


图 4 不同术前血清 sICAM-1 水平卵巢癌患者术后总生存曲线

3 讨论

P-selectin 是一种颗粒膜蛋白,主要分布在血小板 α 颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体。有研究显示,正常情况下,P-selectin 在血小板和内皮细胞表面不表达或表达极少,当细胞受炎症因子、过氧化物、补体系统、组胺等物质刺激时,P-selectin 被大量释放进入血液,形成 sP-selectin^[7]。sP-selectin 主要参与细胞的移动、识别与黏附^[8]。已有大量研究证实 sP-selectin 在肿瘤细胞的血行转移中作用关键,如 sP-selectin 能够介导乳腺癌、结肠癌、肺癌、胃癌细胞与血小板结合,并降低肿瘤细胞与细胞外基质的黏附力,使得肿瘤细胞脱离原发病灶,进入血液循环形成肿瘤细胞的远处转移^[9-11];也有研究发现 sP-selectin 还能刺激血小板生长因子的释放,有利于肿瘤细胞的增殖^[12-13]。

ICAM-1 存在膜型与可溶型两种表达形式^[14],前者(smICAM-1)分布于组织中细胞膜表面,后者(sICAM-1)主要在血清中循环,sICAM-1 与 smICAM-1 的细胞外区结构大部分一致,能够与淋巴细胞功能相关抗原-1(LAF-1)结合,阻碍了白细胞对靶细胞的识别作用,破坏了机体免疫系统对肿瘤细胞的清除能力,为肿瘤细胞的转移、侵犯与生长提供了基础^[15-17]。有学者在卵巢癌的相关研究中检测到 sICAM-1 表达增加^[18]。赵莉莉^[19]研究证实,卵巢癌患者 ICAM-1 表达被抑制后能够降低癌细胞黏附,抑制癌细胞从血管内向血管外游出,从而抑制肿瘤转移。

在本次研究中,通过 ROC 曲线判断影响患者术后复发的血清 sP-selectin、sICAM-1 临界值分别是 100.42 ng/mL、166.44 ng/mL,此时二者的灵敏度分别为 47.2%、73.6%,特异度分别 88.5%、63.9%,且

ROC 曲线下面积分别为 0.710、0.712,提示 sP-selectin、sICAM-1 对卵巢癌的复发具有一定的预测价值,可弥补常规检查项目的不足。并以血清 sP-selectin、sICAM-1 临界值将患者区分为低水平和高水平状态,将其与其他临床统计资料进行单因素分析,再进行多因素 Logistic 分析,结果显示:肿瘤个数 ≥ 2 个、存在微血管侵犯、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、术前血清 sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL、术前血清 sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL 是卵巢癌患者术后复发、总生存的独立危险因素($P < 0.05$),其中肿瘤个数 ≥ 2 个、存在微血管侵犯、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期等均会增加患者术后复发风险,降低远期生存率,与文献[20]报道一致。目前临床认为尚无特效方法能有效预防卵巢癌患者术后复发^[21],而术前血清 sP-selectin < 100.42 ng/mL、sICAM-1 < 166.44 ng/mL 的患者术后无复发生存率和总生存率均高于血清 sP-selectin ≥ 100.42 ng/mL、sICAM-1 ≥ 166.44 ng/mL 的患者($P < 0.001$),提示 sP-selectin、sICAM-1 可能可以作为临床治疗的新靶点,通过降低术前血清 sP-selectin、sICAM-1 水平,有可能可以改善卵巢癌患者术后的预后。

综上所述,血清高 sP-selectin、sICAM-1 水平是影响卵巢癌患者术后复发与总生存的独立危险因素,可能是潜在的预测预后的指标,能为临床提高预后质量提供新思路。但本研究为单中心试验,样本量较少,相关结论还有待更多的研究进行验证。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] CRAFTON S M, COHN D E, LLAMOCCA E N, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries[J]. Cancer, 2020, 126(6): 1217-1224.
- [3] 肖奇贵,王铮,杨勤玲,等.肝癌切除术前患者血清 sP-selectin、sICAM-1 水平变化及其临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(9):1208-1212.
- [4] 李春香,李忠原,李显彬,等.免疫球蛋白联合血清 sP-selectin、sICAM-1 对肝癌的辅助诊断意义[J].现代免疫学,2018,38(2):145-151.
- [5] GRAFETSTÄTTER M, HÜSING A, GONZÁLEZ MALDONADO S, et al. Plasma fibrinogen and sP-selectin are associated with the risk of lung cancer in a prospective study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(7):1221-1227.
- [6] GRAF M E, SOOKTHAI D, JOHNSON T, et al. Pre-diagnostic plasma concentrations of fibrinogen, sGP II b/III a, sP-selectin, sThrombomodulin, thrombopoietin in relation to cancer risk: findings from a large prospective study[J]. Int J Cancer, 2018, 143(11):2659-2667.
- [7] 毛晨梅,郁丹红,桂环.橙皮素抑制 P-选择素诱导的乳腺癌转移作用机制研究[J].中草药,2017,48(4):714-721.
- [8] 宫亮.血小板活化表达 P-选择素对原发性肺癌血行转移的影响及机制研究[D].重庆:第三军医大学,2011:52-53.
- [9] MAJCHRZAK-BACZMANSKA D B, GŁOWACKA E, WILCZYNSKI M, et al. Serum concentrations of soluble (s)L- and (s)P-selectins in women with ovarian cancer[J]. Prz Menopauzalny, 2018, 17(1):11-17.
- [10] RHONE P, ZARYCHTA E, BIELAWSKI K, et al. Pre-surgical level of von Willebrand factor as an evident indicator of breast cancer recurrence[J]. Cancer Biomark, 2020, 29(3):359-372.
- [11] GRILZ E, MAROSI C, KÖNIGSBRÜGGE O, et al. Association of complete blood count parameters, d-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(8):1335-1344.
- [12] 陈文树,郑冠英,李武锦,等.细胞色素 P450 表氧化酶 2J2 基因过表达通过抗炎减轻大鼠肺缺血再灌注损伤[J].中华实验外科杂志,2019,36(5):880-883.
- [13] PETRAMALA L, IACOBELLIS G, CARNEVALE R, et al. Enhanced soluble serum CD40L and serum P-selectin levels in primary aldosteronism[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(7):440-445.
- [14] 胡亚男,郭志刚,李银生.姜黄素对博来霉素致大鼠急性肺损伤中肿瘤坏死因子- α 和细胞间黏附分子-1 表达的影响[J].解剖学杂志,2018,41(3):260-263.
- [15] 王应天,林洪生,樊慧婷,等.ICAM-1 在肿瘤转移中的作用及研究进展[J].河北医药,2019,41(2):269-272.
- [16] 庄敏敏.ICAM-1 在肿瘤中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2018,32(1):82-86.
- [17] 袁世梅,李欢,杨敏,等.HIFU 通过下调 miR-181a 进而促进 ICAM-1 表达增强小鼠抗肿瘤免疫[J].第三军医大学学报,2015,37(1):16-21.
- [18] 方小桂,童芳芳,何克钢.卵巢癌患者围术期血清可溶性细胞间黏附分子-1 和 P 选择素检测的临床价值[J].实用临床医药杂志,2015,19(7):101-103.
- [19] 赵莉莉.Raf 激酶抑制蛋白调控卵巢癌细胞粘附能力和侵袭能力的分子机制研究[D].天津:天津医科大学,2012:57-58.
- [20] LA VECCHIA C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors[J]. Eur J Cancer Prev, 2017, 26(1):55-62.
- [21] WANG Q, WU Y, ZHANG H, et al. Clinical value of serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA index for diagnosis of ovarian cancer and prediction of postoperative recurrence[J]. Clin Lab, 2019, 65(4):631-640.