

克罗恩病患者血浆中细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1水平检测的临床意义

杜军^{1,2} 赵孝文¹ 胡翠¹ 梅俏¹ 许建明¹

摘要 检测96例克罗恩病(CD)患者和48例正常对照者血浆细胞黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子(VCAM-1)水平,与对照组比较,CD组血浆中ICAM-1和VCAM-1水平均明显增高($P < 0.01$)。按疾病严重程度分组,各组血浆中ICAM-1和VCAM-1水平比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);按临床特征分组,各组内血浆中ICAM-1和VCAM-1水平比较差异均无统计学意义。CD患者血浆中ICAM-1和VCAM-1水平明显增高,与疾病严重程度有一定关联,与临床特征无明显关联。

关键词 克罗恩病;细胞间黏附分子;血管间黏附分子

中图分类号 R 574

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)09-1357-03

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病,目前病因和发病机制尚不明确,众多的炎性细胞因子参与了CD的发病过程。研究^[1]表明,细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)作为重要炎性细

胞因子参与CD的肠道炎症过程。ICAM-1和VCAM-1均属于黏附分子中免疫球蛋白超家族,在CD的肠道炎症过程中,VCAM-1和ICAM-1促使炎症细胞黏附于血管内皮细胞,通过血管壁进入消化道黏膜组织,导致炎症迁延和加重^[1],因此,检测血浆中ICAM-1和VCAM-1水平可反映肠道局部的表达状况^[2-3]。该研究拟通过检测正常对照者和CD患者血浆中ICAM-1和VCAM-1水平,分析与CD的临床资料的关联,探讨ICAM-1和VCAM-1在CD临床过程中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2013年1月~2014年8月在安徽医科大学第一附属医院住院CD患者血标本96例,其中男58例,女38例,年龄18~61(36.50 ± 11.96)岁;收集正常对照者血标本48例,其中男26例,女22例,年龄19~62(38.06 ± 11.24)岁。诊断标准参考2012年广州全国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见。按照CD活动指数(CDAI)评估患者疾病活动性严重程度,其中轻度17例,中度43例,重度36例。

1.2 方法 所有对象于早晨空腹采集静脉血,1500 r/min离心10 min后分离血浆,置于-80℃冰箱保存;应用ELISA法检测ICAM-1和VCAM-1水平。

1.3 统计学分析 应用SPSS 19.0统计软件进行分析,测定数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用 t 检验进行分析,对于组内间等级资料采用单因素方差分析。

2015-05-14 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1308085MH146);杨森科学研究委员会中国分会研究基金(编号:JRCC2012消化02)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院消化内科、安徽省消化病重点实验室 合肥 230022;

²安徽医科大学附属六安医院消化内科 六安 237005

作者简介:杜军,男,副主任医师,硕士研究生;

梅俏,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: meiqiao@hotmail.com

controls matched by age and gender was retrospectively analyzed to find out the risk factors related to local recurrence after radical anterior resection of rectal carcinoma. Univariate analysis showed that tumor size, number of positive lymph nodes, distance between tumor and the anal verge and T stage were risk factors for locally recurrent rectal cancer after radical anterior resection. The results of logistic regression analysis showed that T stage(T4 stage) was an independent risk factor correlated with the tumor recurrence after radical anterior resection and location of tumor(distance of tumor from the anal verge being less than 5 cm) seemed to be an independent risk factor correlated with the tumor recurrence.

Key words rectal cancer; radical anterior resection; risk factors; local recurrence; single center

2 结果

2.1 CD 患者与正常对照者血浆中 ICAM-1 和 VCMA-1 水平的比较 与正常对照者比较,CD 患者血浆中 ICAM-1、VCAM-1 水平明显增高 ($P < 0.01$) ,见表 1。

表 1 正常对照者和 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCAM-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照者(n=48)	CD 患者(n=96)	t 值	P 值
ICAM-1(ng/L)	1 684.08 ± 420.21	3 936.94 ± 1 058.90	14.17	0.000
VCAM-1(ng/L)	718.70 ± 88.50	1 659.50 ± 414.50	15.52	0.000

2.2 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCMA-1 水平与 CD 严重程度的关联 活动期轻、中、重程度 CD 患者血浆中 ICAM-1 水平为(2 950.36 ± 700.36)、(3 773.79 ± 1 026.56)和(4 597.70 ± 774.65) ng/L,轻度和中度、中度和重度及轻度和重度之间比较差异有统计学意义($t = 3.03、3.96、7.44, P < 0.01$); VCAM-1 水平分别为(1 236.00 ± 305.70)、(1 615.40 ± 372.00)和(1 912.20 ± 319.90) ng/L,各组之间差异有统计学意义($t = 3.73、3.76、7.28, P < 0.01$)。

2.3 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCMA-1 水平与临床特征的关联 比较不同生物学行为 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCMA-1 水平,按 CD 患者年龄、病变部位和疾病行为分组。ICAM-1 年龄各组间比较差异无统计学意义;病变部位各组间比较差异无统计学意义;疾病行为各组间比较差异无统计学意义。VCAM-1 年龄各组间比较差异无统计学意义;病变部位各组间比较差异无统计学意义;疾病行为各组间比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCMA-1 水平与临床特征的关联($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	VCAM-1(ng/L)	F 值	P 值	ICAM-1(ng/L)	F 值	P 值
年龄			3.070	0.51		1.341	0.267
≤20 岁	9	1 747.10 ± 268.50			3 706.55 ± 1323.07		
21~40 岁	56	1 620.30 ± 401.00			3 965.65 ± 974.02		
>40 岁	31	1 705.20 ± 472.10			3 951.98 ± 1151.91		
病变部位			0.070	0.933		0.858	0.427
小肠型	22	1 682.80 ± 392.20			4 222.17 ± 1013.21		
结肠型	34	1 634.40 ± 457.60			3 582.79 ± 1206.85		
回结肠型	40	1 668.20 ± 397.00			4 081.10 ± 877.26		
疾病行为			3.062	0.052		0.371	0.691
非狭窄非穿透	56	1 639.80 ± 433.60			3 781.90 ± 1060.96		
狭窄	30	1 702.70 ± 400.30			4 062.18 ± 1011.77		
穿透	10	1 641.40 ± 373.20			4 429.46 ± 1089.49		

3 讨论

在 CD 的发病机制中,环境因素、遗传因素、细菌和病毒感染以及肠道菌群失调,导致肠腔内的抗原暴露,激活肠道局部炎症细胞释放出白细胞介素(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子,引起肠道炎症反应;同时 ICAM-1 和 VCAM-1 在肠道局部表达,进一步加重肠道炎症过程。

ICAM-1 在机体炎症反应中具有重要作用^[4]。淋巴细胞功能相关性抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)/ICAM-1 信号通路能够影响 T 细胞的黏附和迁移功能^[5]。当 LFA-1 与 ICAM-1 结合,促使淋巴细胞黏附向炎症部位迁移^[6]。VCAM-1 主要表达于血管内皮细胞,在 TNF- α 、IL-1、IL-4 和脂多糖刺激下表达,是内皮细胞激活的重要标志物^[7]。Plevy et al^[8]比较 572 例 CD、328 例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和 437 例对照组中血浆 ICAM-1、VCAM-1 和 VEGF 水平,发现炎症性肠病患者血浆中 ICAM-1、VCAM-1 和 VEGF 水平明显升高(29.6%、29.2%和 29.7%),对照组血浆水平升高不明显(18.5%、19.0%和 18.2%),两组比较有显著差异($P < 0.05$)。研究^[9]表明,在外科手术切除的 CD 和 UC 患者肠道黏膜中 ICAM-1 表达明显增加,经抗 TNF- α 治疗的 CD 患者肠道黏膜中 ICAM-1 表达明显减少,CD 患者肠道黏膜中 ICAM-1 表达明显增加。

Sandborn et al^[10]通过应用那他珠单抗阻断 VCAM-1 与受体结合,有治疗活动性 CD 的作用。ISIS2302(Alicaforsen)是一种 ICAM-1 反义寡核苷酸,能够显著减少 ICAM-1 表达^[9]。国外研究^[11]表明,静脉注射 ISIS2302 治疗 CD,通过降低 ICAM-1 表达,与安慰剂组比较,疗效有显著差异。抗 TNF 抗体英夫利昔单抗可降低 ICAM-1 和 VCAM-1 在肠道局部表达,减轻肠道炎症反应。抗 IL-2、IL-6 和 IL-8 抗体除直接抑制炎症介质作用外,同时降低 ICAM-1 和 VCAM-1 在肠道局部表达,减轻炎症程度。抗黏附分子的治疗在 CD 的药物治疗中占有重要作用,表明 ICAM-1 和 VCAM-1 参与 CD 发病过程中的重要环节。

本研究表明,与正常对照者比较,CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCAM-1 水平高于正常人群,与疾病严重程度有临床关联,与年龄、病变部位和疾病行为

等临床特征无明显关联,提示细胞黏附分子参与 CD 的发病过程。提示联合检测 CD 患者血浆中 ICAM-1 和 VCAM-1 水平可以用于评估 CD 患者病情活动,监测 CD 肠道炎症严重程度。由于缺乏患者治疗后血浆 ICAM-1 和 VCAM-1 水平作对照,尚不能确定作为判断 CD 治疗效果的指标,有待今后进一步对治疗后缓解的患者血浆 ICAM-1 和 VCAM-1 水平分析。

参考文献

- [1] Mosli M H, Rivera-Nieves J, Feagan B G. T-cell trafficking and anti-adhesion strategies in inflammatory bowel disease: current and future prospects [J]. *Drugs* 2014, 74(3): 297-311.
- [2] Jones S C, Banks R E, Haidar A, et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease [J]. *Gut* 1995, 36(5): 724-30.
- [3] Jander S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases [J]. *Neurology* 1993, 43(9): 1809-13.
- [4] Buschmann K, Koch L, Braach N, et al. CXCL1-triggered interaction of LFA1 and ICAM1 control glucose-induced leukocyte recruitment during inflammation *in vivo* [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 739176.
- [5] Springer T A, Dustin M L. Integrin inside-out signaling and the immunological synapse [J]. *Curr Opin Cell Biol* 2012, 24(1): 107-15.
- [6] Hogg N, Patzak I, Willenbrock F. The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(6): 416-26.
- [7] Wautier J L, Wautier M P. Molecular basis of erythrocyte adhesion to endothelial cells in diseases [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 53(1-2): 11-21.
- [8] Plevy S, Silverberg M S, Lockton S, et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6): 1139-48.
- [9] Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease [J]. *Therap Adv Gastroenterol* 2010, 3(4): 239-58.
- [10] Sandborn W J, Colombel J F, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med* 2005, 353(18): 1912-25.
- [11] Yacyshyn B R, Bowen-Yacyshyn M B, Jewell L, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease [J]. *Gastroenterology* 1998, 114(6): 1133-42.

Clinical significance of plasma levels of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in Crohn's disease

Du Jun^{1,2}, Zhao Xiaowen¹, Hu Cui¹, et al

(¹Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Gastroenterology, Luan Hospital of Anhui Medical University, Luan 237005)

Abstract To evaluate the value of plasma levels of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in Crohn's diseases (CD) patients ($n=96$) and control group ($n=48$). The results showed that plasma levels of ICAM-1 and VCAM-1 in the control group were lower than that in CD group significantly ($P < 0.01$). Plasma ICAM-1 and VCAM-1 concentrations of each group in active stage were significantly different between the groups ($P < 0.01$). CD patients were grouped according to the patient's age and the disease extent and the disease clinical type, within group variable, plasma levels of ICAM-1 and VCAM-1 were not significantly different. ICAM-1 and VCAM-1 mediated the intestinal inflammatory processes in the pathogenesis of CD. Plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels may be positively associated with disease classification and are not correlated with the patient's age and the disease extent and the disease clinical type.

Key words Crohn's diseases; intercellular cell adhesion molecule; vascular cell adhesion molecule