

NCAM1(CD56)在人类恶性肿瘤中的机制、 临床价值与免疫治疗前景

陈姿含, 韩雨馨(综述), 侯柳冰, 薛晓英*(审校)

(河北医科大学第二医院放疗科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1/CD56)是免疫球蛋白超家族的跨膜糖蛋白,生理状态下调控神经发育与免疫稳态。在人类恶性肿瘤中,NCAM1的表达呈现显著“肿瘤类型依赖性”,其既可作为肿瘤细胞异常标志物的辅助诊断,也可通过调控细胞信号通路影响恶性表型,同时为免疫治疗提供靶点。本文系统阐述NCAM1的从分子表达到机制,从生理到病理功能和免疫治疗价值及免疫治疗潜力,并总结了NCAM1在为肿瘤治疗策略中的潜在靶点提供全面而深入的视角。当前研究仍存在异构体功能不明、临床转化证据不足等局限,未来需通过多组学解析肿瘤特异性机制,并开展大规模临床试验验证其诊疗价值,推动NCAM1靶向策略在精准医疗中的应用。

[关键词] 肿瘤;神经细胞黏附分子1;综述文献

[中图分类号] R739.9

[文献标志码] A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.007

[文章编号] 1007-3205(2026)05-0542-08

神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1/CD56)基因定位于人类11q23.2染色体,经选择性剪接产生NCAM1-120、140、180三种异构体^[1]。多聚唾液酸化(polysialylation, PolySia)是其关键翻译后修饰,形成的PolySia-NCAM在小细胞肺癌、神经母细胞瘤及胶质瘤中高表达,通过PolySia链的负电荷和大水化半径产生反黏附效应,促进肿瘤转移侵袭,除剪接多样性外, PolySia是其最关键的翻译后修饰,经该修饰形成的PolySia-NCAM是NCAM1介导细胞迁移和肿瘤侵袭的重要活性形式^[2]。生理状态下,NCAM1通过同源二聚化或与硫酸软骨素蛋白多糖等配体结合,在神经细胞迁移、轴突导向中发挥核心作用^[3]。目前对其异构体功能、PolySia-NCAM修饰机制的梳理不足,本文系统阐述NCAM1相关作用,为靶向期的肿瘤治疗提供科学依据。

1 NCAM1的分子特征与分子机制

1.1 NCAM1的结构特征 NCAM1的核心结构包含5个免疫球蛋白样结构域(immunoglobulin, Ig)1~Ig5、2个纤连蛋白Ⅲ型结构域(fibronectin Ⅲ,

FNⅢ)1~2及胞质尾区,其功能多样性源于选择性剪接与翻译后修饰^[4]。

关于其异构体差异,其根据C末端结构域中的交替剪接,NCAM1异构体分三大类:糖基磷脂酰肌醇连接的相对分子质量为120 000的NCAM1-120、相对分子质量140 000的跨膜蛋白NCAM1-140和分子质量为180 000的跨膜蛋白NCAM1-180^[5]。在这些亚型中,NCAM1-120缺失跨膜区,通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞膜,在细胞中调控细胞黏附;NCAM1-140含短胞质尾区,可与非受体酪氨酸激酶家族结合传递信号,并广泛表达于自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞与肿瘤细胞中;NCAM1-180含长胞质尾区,通过与骨架蛋白相互作用维持神经元稳定性^[1]。

1.2 分子机制 NCAM1通过转录调控、表观修饰、非编码RNA及下游信号通路,多维度影响肿瘤的增殖、侵袭、耐药与存活,具体机制见图1。

1.2.1 转录调控 神经内分泌表型与促癌通路激活 转录因子NeuroD1通过结合NCAM1启动子的E-box元件(5'-CANNTG-3')激活其表达,而ASCL1仅弱上调突触素;RE1沉默转录因子通过结合NCAM1启动子的响应元件敲除可使其表达水

[收稿日期]2026-02-10

[基金项目]河北省高等学校科学研究项目(CXZX20250060)

[作者简介]陈姿含(2000-),女,陕西咸阳人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事肿瘤学诊治研究。

*通信作者。E-mail:xyy0636@hebm.u.edu.cn



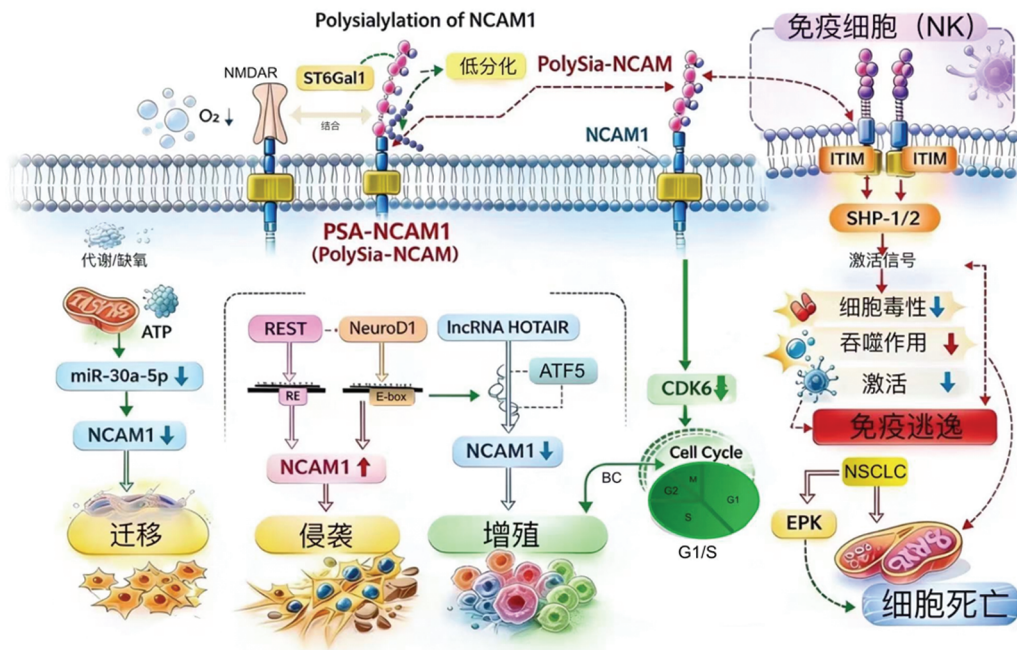


图1 NCAM1调控的分子机制图

平升高, 促进肿瘤侵袭^[6]; NCAM1作为细胞周期调控的负向因子, 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶6表达阻滞G1/S期转换, NCAM1敲除可使膀胱癌细胞增殖能力提升, 裸鼠移植瘤体积增大^[7]。

1.2.2 非编码RNA调控 从转录后抑制到信号传递 微小RNA (microRNA, miRNA), 在胶质母细胞瘤缺氧环境中产生的代谢副产物可诱导肿瘤细胞释放含miR-30a-5p的外泌体。该miRNA通过自分泌和旁分泌信号抑制NCAM1表达, 从而增强肿瘤细胞的迁移能力和肿瘤球形成能力。提示外泌体miR-30a-5p/NCAM1轴在胶质瘤进展及肿瘤微环境相关过程(如肿瘤生长和治疗抵抗)中具有重要作用^[8]。

长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA), 胶质母细胞瘤的lncRNA HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 通过与转录因子活化转录因子5 (activating transcription factor 5, ATF5) 结合形成复合物, 调控NCAM1表达; HOTAIR敲除可使NCAM1表达升高, 肿瘤增殖能力降低, 且HOTAIR-ATF5-NCAM1轴与患者预后显著相关^[9]; 在神经母细胞瘤中, CD56bright NK细胞分泌的外泌体携带lncRNA EPB41L4A-AS1, 可转移至CD56dim NK细胞中, 通过与糖酵解关键酶PFKFB3结合抑制其活性, 导致NK细胞杀伤能力降低^[10]。

1.2.3 翻译后蛋白修饰 PolySia-NCAM1的调控机制 PolySia-NCAM1是NCAM1经PolySia修饰形成的特殊形式, 其机制核心围绕“PolySia修饰调控NCAM1功能”展开, 其翻译后修饰的 β -半乳糖苷 α -2, 6-唾液酸转移酶1 (betagalactosamide α -2, 6-sialyltransferase 1, ST6Gal1) 可介导NCAM1的唾液酸化修饰(主要作用于Ig5结构域), 增强其抑癌功能。在胶质瘤中, ST6Gal1与NCAM1共表达, 且两者低表达均与肿瘤高分级及预后不良相关^[11]; 此外, 多聚唾液酸 (polysialic acid, PSA) 修饰可削弱NCAM1的黏附能力, PolySia-NCAM1是NCAM1经PolySia修饰形成的特殊形式, 其在发育组织的构建、轴突生长、轴突引导、细胞内信号转导、细胞迁移和突触接触的稳定以及接触依赖在细胞生长抑制中发挥重要作用^[12]。并促进神经母细胞瘤、Wilms瘤等的侵袭作用^[13-14]。涉及结构特性、细胞行为两大层面。

结构基础与黏附调控机制中, 其PolySia是由50~150个唾液酸通过 α 2, 8-糖苷键连接的线性均聚物, 主要修饰NCAM1的免疫球蛋白Ig5结构域^[15]。PolySia携带大量负电荷, 形成强静电排斥与大空间位阻, 显著削弱NCAM1原本的同源黏附功能——正常NCAM1通过Ig1结构域介导细胞间黏附, 而PolySia修饰使细胞间隙增大, 打破细胞间黏附平衡, 为细胞迁移、侵袭提供动态微环境^[4], 此机制在神经发育(轴突延伸)与肿瘤侵袭(如胶质母细胞瘤迁移)中均起核心作用^[12]。

信号通路调控机制中, PolySia-NCAM1 调控下游信号: ①在神经系统中, PSA-NCAM1 可与突触外 GluN2B 型 N-甲基-D-天冬氨酸受体结合, 抑制其过度激活, 减少神经毒性信, 维持突触可塑性^[16]; ②在肿瘤中, 如胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM), PolySia-NCAM1 与少突胶质细胞转录因子 2 (recombinant oligodendrocyte lineage transcription factor 2, Olig2) 表达呈正相关, Olig2 是胶质瘤发生的关键分子, PSA-NCAM1 通过调控 Olig2 维持肿瘤干细胞干性, 增强肿瘤增殖与耐药能力^[15]。③作为聚糖免疫检查点, PolySia-NCAM 作为肿瘤细胞表面的唾液酸化糖配体, 可被免疫细胞上的 Siglec-7/9 识别并结合, 传递抑制性信号, 显著抑制免疫细胞的活化、杀伤及吞噬功能, 从而帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视与清除, 是肿瘤免疫逃逸的重要新机制^[17]。其中, Siglec-7/9 作为免疫细胞表面的抑制性受体, 与 PolySia-NCAM 结合后可招募酪氨酸磷酸酶 (如 SHP-1/2), 阻断免疫细胞内促活化信号通路如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK), 最终削弱抗肿瘤免疫应答, 肿瘤细胞通过表达高唾液化糖链, 与 NK 细胞抑制性受体 Siglec-7/9 结合, 激活免疫受体酪氨酸基抑制基序-蛋白酪氨酸磷酸酶信号通路, 抑制 NK 细胞杀伤功能, 从而实现免疫逃逸^[18]。为 NCAM1 靶向免疫治疗提供了新的切入点^[19]。

2 NCAM1 的生理功能与病理价值

2.1 NCAM1 的生理功能 NCAM1 广泛表达于发育中的肌管、运动轴突、施旺细胞以及神经肌肉接头的突触前后区域, 在神经发生过程中发挥关键作用^[20]。在肾脏组织中, 胎儿期后肾间充质细胞高表达 NCAM1, 而成年后, 仅肾脏神经组织保留该分子表达, 其他细胞均不表达。免疫荧光染色证实, 在肾小管形成过程中, NCAM1 在未分化的间质细胞中显著表达, 而在完全分化和极化的细胞中, NCAM1 的表达完全丧失^[21]。在平滑肌中, NCAM1 的表达是短暂的, 基于单抗 3F4 的染色技术检测到, 与其在心肌和骨骼肌中的表达相比, 培养的主动脉平滑肌系的细胞表面上 NCAM1 的表达水平升高^[22]。

前人证实了 miRNA-572 调节 NCAM1, 并证明出这种相互作用调节人体细胞中 NCAM1 的表

达^[23]; 且 NCAM1 通过同型黏附作用 Ig1 结构域介导的 NCAM1-NCAM1 相互作用, 维持神经细胞链状迁移 (如嗅球神经母细胞的径向迁移), 该过程依赖 S1P1 受体下调 NCAM1 实现细胞脱离^[3]; NCAM1 还与神经生长因子结合, 激活 TrkA 通路促进轴突延伸等^[11]。而且 NCAM1 还是 NK 细胞亚型分型与功能调控的核心分子: CD56 brightNK (CD56bright natural killer cell) 细胞主要分泌干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 等细胞因子, 参与免疫调节; CD56dimNK (CD56dim natural killer cell) 细胞通过表达穿孔素/颗粒酶 B 发挥直接杀伤作用^[10]。此外, NCAM1 在自然杀伤 T 细胞 (invariant natural killer T, NKT) 样细胞、树突状细胞表面表达^[8], 通过与 DNAM-1 协同增强抗原识别与 T 细胞活化^[13]。

2.2 NCAM1 的病理价值 NCAM1 凭借肿瘤特异性表达模式, 成为多种肿瘤分型与侵袭性评估的重要工具, 常用检测方法包括流式细胞术 (flow cytometry, FCM)、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 及荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH), 具体应用如下。

2.2.1 淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), CD56 在 DLBCL 中的表达率不足 5%, 且呈现异质性。FCM 检测显示, CD56⁺DLBCL CD10⁺Bcl-6⁺ (提示生发中心起源), 3/5 病例表现为结外受累^[24]; 而在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) ALK⁺ 间变性大细胞淋巴瘤: 该亚型极为罕见, IHC 显示 CD30⁺ALK1⁺CD56⁺, 结合 TCR γ 单克隆重排与 FISH, 可与 CNS 的 DLBCL 明确区分^[25]。

2.2.2 CNS 肿瘤 作为胶质母细胞瘤的罕见变异型, 胶质母细胞瘤伴原始神经外胚层肿瘤样成分其诊断依赖 CD56 与 vimentin 联合 IHC 检测, 该检测仅标记星形细胞成分, 而 CD56 在星形细胞与 PNET 样成分中均呈强阳性, 可有效区分胶质母细胞瘤伴原始神经外胚层肿瘤样成分与经典胶质母细胞瘤^[26]; 在无功能垂体腺瘤中 NCAM1 的 IHC 阳性率虽为 50%, 但其与肿瘤侵袭程度 (II~IV 级) 无相关性, 需结合外周血 CD3⁻CD56⁺NK 细胞比例辅助来评估其诊断与治疗^[27]。

2.2.3 神经内分泌与胚胎源性肿瘤 在卵巢未成熟畸胎瘤中, 该肿瘤的恶性程度与神经上皮成熟度相关, IHC 显示 CD56 在 PAX6⁺ 未成熟神经上皮

中均呈阳性,而在Oct4⁺未分化细胞呈阴性,可与成熟畸胎瘤及卵黄囊瘤鉴别^[28];在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中CD56联合检测可显著提升诊断特异性,CD56⁺且核增殖抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA) > 70%提示为高级别小细胞肺癌,而CD56⁻多对应低级别类癌^[29];并且在肾母细胞瘤中,CD56也同为肾母细胞瘤干细胞的标志性分子,IHC显示CD56在肿瘤blastemal成分中高表达,可与肾母细胞样横纹肌肉瘤鉴别^[14]。

2.2.4 甲状腺肿瘤 在甲状腺癌中,尤其是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中NCAM1表达显著下调,并成为良恶性鉴别的关键指标。

IHC结果显示,正常甲状腺的甲状腺滤泡细胞中存在NCAM1。在良性甲状腺肿瘤中,NCAM1表达缺失促进了肿瘤转移^[30]。甲状腺癌的远处转移被认为是癌症最不利的并发症,是患者死亡的主要原因。目前,在临床实践中还没有有效的甲状腺癌转移预测因子。NCAM1表达降低常被诊断为甲状腺恶性肿瘤,尤其是乳头状癌^[31]。运用meta分析,滤泡状腺瘤、良性结节的缺失率仅为11.9%、25.5%;在滤泡状变异型甲状腺乳头状癌与滤泡状腺瘤的鉴别中,诊断比值比达51.43%^[32];有研究在关于甲状腺微小乳头状癌间皮瘤相关抗体1(human bone marrow endothelial cell-1, HBME-1)中联合检测CD56和细胞角蛋白19中发现HBME-1+CD56+CK19+的免疫组合面板对甲状腺乳头状癌的诊断敏感度达95.6%,尤其适用于形态学难以鉴别的甲状腺滤泡型乳头状癌^[33]。

2.2.5 血液系统肿瘤 在血液系统肿瘤的高危压型识别中,15%~20%的急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)患者呈CD56阳性,主要见于M5a(单核细胞型)^[34],常伴随外侵犯与多药耐药,FCM检测CD56⁺CD33⁺CD34⁻表型可与急性淋巴细胞白血病鉴别^[35];且约67.4%的初诊多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者CD56阳性,CD56⁻患者常伴随损伤严重评分(injury severity score, ISS)晚期、髓外病变,需与意义未明的单克隆丙种球蛋白病相鉴别^[5]。

2.2.6 前列腺肿瘤 在去势抵抗性前列腺癌进展为治疗诱发神经内分泌前列腺癌的过程中,肿瘤细胞显示出谱系可塑性,伴随多种神经内分泌标志物表达增高。特别是神经细胞黏附分子

NCAM1/CD56在诱发神经内分泌前列腺癌中明显上调,且常与其他典型NE标志物共表达,这一现象反映了肿瘤从腺癌表型向神经内分泌表型的转化。免疫组织化学检测CD56可作为结合临床病理特征评估神经内分泌转化的辅助指标,有助于识别具有治疗耐药性和侵袭性表型的去势抵抗性前列腺癌病例^[36]。

3 NCAM1在肿瘤免疫调控与免疫治疗中的前景

3.1 NCAM1在肿瘤免疫调控中的双重作用 在免疫激活效应中,NCAM1作为NK细胞的标志性分子,其表达水平与NK细胞的杀伤能力正相关。在髓母细胞瘤中,NCAM1高表达患者的肿瘤浸润NK细胞比例显著升高,可通过分泌IFN- γ 抑制肿瘤增殖^[37];在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中,化疗后外周血CD16⁺CD56⁺NK细胞比例升高,可增强肿瘤细胞识别,此类患者的复发风险显著降低^[38];在免疫逃逸机制中,神经母细胞瘤分泌的外泌体lncRNA EPB41L4A-AS1可抑制CD56dim NK细胞的糖酵解,导致其杀伤能力降低50%^[10];而在胃癌中,肿瘤细胞分泌的可溶性因子可诱导CD3⁺CD56⁺NKT样细胞功能耗竭,使其IFN- γ 分泌降低,颗粒酶B表达降低,促进免疫逃逸^[39];在胰腺导管腺癌中,NCAM1⁺肿瘤相关成纤维细胞通过分泌转化生长因子 β ,抑制CD8⁺T细胞活化,使肿瘤浸润CD8⁺T细胞比例降低^[40]。

3.2 NCAM1靶向免疫治疗策略 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫治疗主要集中在血液系统恶性肿瘤。主要毒性包括由大量细胞因子释放引发的细胞因子释放综合征和神经毒性。细胞因子释放综合征发生率为37%~93%的淋巴瘤和高达93%的白血病病例,表现为发热、低血压和缺氧,并可升级为危及生命的毛细血管渗漏综合征。其严重程度与肿瘤负荷相关。神经毒性(约40%)通常表现为失语症、癫痫发作或谵妄;通常可逆,但极少导致致命的脑水肿^[41]。为了减轻这些毒性或预防其发生,开发了多种CAR-T细胞的安全性策略,包括自杀基因、合成Notch受体、开关CAR、组合靶-抗原识别、双特异性T细胞激活蛋白和抑制性CAR^[42]。CD56特异性CAR-T细胞疗法,利用了Sleeping Beauty转座子构建的CD56-CAR-T细胞,可避免因CAR-T细胞不表达CD56,在体外对CD56⁺神经母细胞瘤、SCLC细胞的杀伤率较高。该策略的优势在于,CD56在正常组织中表达有限,降低脱

靶毒性风险^[43]；抗CD56抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC），是由抗CD56抗体与微管抑制剂MMAE偶联而成，ADC在对复发/难治性多发性骨髓瘤患者中，约3.5个月中位无进展生存，以及近9个月的中位总体生存。主要不良反应包括角膜病变、视力改变、血液学毒性和疲劳等^[44]。在SCLC异种移植模型中，可实现52~56 d的持续肿瘤消退，且对肝、肾等主

要器官无明显毒性^[45]；Lorvotuzumab mertansine：其抗CD56抗体与DM1偶联，在MM模型中，该ADC可使肿瘤体积缩小，且对正常浆细胞毒性低^[46]；在胸膜肺母细胞瘤来源异种移植模型中，lorvotuzumab mertansine可抑制NCAM1⁺肿瘤干细胞增殖，使肿瘤生长延迟^[47]。经检索靶向NCAM1的临床试验，汇总见表1。

表1 靶向NCAM1/CD56的临床试验汇总

药物类型	适应症	临床阶段	状态/初步结果	NCT编号
ADC(抗CD56抗体-DM1偶联物)	RRMM、CD56阳性实体瘤	1期	已完成;MTD为112 mg/m ² ;ORR 5.7%,疾病稳定或更好42.9%,mDOR 15.5个月;周围神经病变51%(多为1~2级)	NCT00346255(RRMM) NCT00346385(实体瘤)
ADC联合化疗	初治SCLC	2期	已终止;联合组mPFS 6.2个月 vs. 化疗组6.7个月(HR 0.93);严重感染增加(9例 vs. 1例)	NCT01237678
mAb	复发和/或难治性多发性骨髓瘤	2期	未提供	NCT00346255
CAR-NK细胞疗法	确诊的SCLC	1/2期	招募中	NCT07480213
CAR-T细胞疗法	难治性和/或复发性恶性肿瘤患者		招募中	NCT05437328

ADC:抗体药物偶联物;SCLC:小细胞肺癌;mAb:单克隆抗体;CAR-T:嵌合抗原受体T细胞;CAR-NK:嵌合抗原受体NK细胞;MTD:最大耐受剂量;ORR:客观缓解率;mDOR:中位缓解持续时间;mPFS:中位无进展生存期;HR:风险比;RRMM:复发/难治性多发性骨髓瘤

3.3 NK细胞激活与调控疗法 体外激活策略是通过CD3单克隆抗体+白细胞介素（interleukin, IL）-2+IL-15联合培养，可将外周血CD56⁺细胞比例提升至90%以上，激活后的NK细胞通过NCR、DNAM-1及穿孔素/颗粒酶B途径，有效杀伤对未处理NK细胞耐药的神经母细胞瘤细胞，在异种移植模型中，该细胞可使肿瘤体积缩小，中位生存期延长，且无移植物抗宿主病风险^[48]；细胞因子诱导记忆样NK细胞，其CD56^{bright}细胞因子诱导记忆NK细胞与NK细胞衔接器联合使用，可增强对NSCLC癌干细胞的杀伤能力，肿瘤抑制率提升^[49]；溶瘤病毒联合疗法：细胞因子武装的痘苗病毒（vvDD-IL2、vvDD-IL15）可感染PDAC细胞，释放危险相关分子模式，激活CD56^{dim}CD16^{dim}中间型NK细胞，通过Fas-FasL途径诱导肿瘤细胞凋亡，使PDAC细胞杀伤率增高^[13]。

4 讨 论

近年来，随着肿瘤生物学的快速发展，NCAM1的异常表达被证实广泛存在于人类恶性肿瘤中。此外，NCAM1在免疫细胞上的表达状态（如外周CD16⁺CD56⁺NK细胞比例）可间接反映TME的免疫抑制程度，为肿瘤侵袭性评估提供

新维度。并且NCAM1在肿瘤细胞与免疫细胞表面的同源表达通过同源亲和作用形成双向互作，功能效应呈显著情境依赖性。在促杀伤方面，CD56-CD56同源二聚体在免疫突触区富集，构成效应细胞与靶细胞的黏附桥梁；肿瘤细胞CD56表达可增强NK细胞免疫突触形成，促进颗粒酶B转移及caspase-3激活，增敏NK杀伤，而CD56缺失可能成为肿瘤逃逸免疫监视的机制；同时CD56对NK细胞极化及裂解颗粒胞吐不可或缺。在免疫抑制方面：肿瘤细胞经Hippo通路诱导NCAM1⁺αSMA⁺CAFs；免疫抑制性TINK亚群（IL-10⁺、SELL⁺）的NCAM1表达亦与不良预后相关。

尽管已有研究揭示NCAM1在肿瘤中的部分作用，但对其异构体特异性功能、组织特异性调控机制及临床转化应用的系统梳理仍较缺乏。本文旨在提供一个全面而深入的视角，以理解NCAM1在肿瘤生物学中的角色。通过对NCAM1分结构、生物学功能、鉴别诊断价值、在肿瘤进程中的作用及其在免疫调控中的影响的系统性阐述，为靶向NCAM1的肿瘤治疗策略提供科学依据。

当前研究仍存在以下局限：①组织特异性机制待深入：为何NCAM1在胶质瘤中呈抑癌作用，而在AML中呈促癌作用，其与TME（如缺氧、免疫细胞组成）的关联需更深入研究；②临床转

化证据不足：多数NCAM1靶向疗法仍处于预临床阶段，缺乏大规模Ⅲ期临床试验验证其安全性与有效性；③检测标准化欠缺：不同实验室的NCAM1检测方法（IHC评分、FCM阈值）存在差异，影响结果可比性；④有待建立CD56高表达的统一判定标准：未来大规模临床试验需优先确立IHC评分与流式细胞术检测的Cut-off值共识，以规范患者分层并确保疗效评估的一致性。

5 结论与展望

本综述基于临床与转化研究，系统阐述了NCAM1在肿瘤中的多维度作用：①作为诊断标志物，NCAM1通过与HBME-1、Ki-67等联合，实现对淋巴瘤、甲状腺癌、SCLC等多种肿瘤的精准鉴别；②作为预后指标，NCAM1的表达水平（或其相关免疫细胞浸润）可独立预测患者生存期与治疗响应，如CD56⁻MM患者的无进展生存时间显著缩短，CRC中化疗后CD16⁺CD56⁺NK细胞比例可预测死亡风险；③作为调控分子，NCAM1通过转录、表观及非编码RNA调控，激活ERK、Src/Akt/mTOR等通路，影响肿瘤恶性表型；④作为治疗靶点，靶向NCAM1的NK细胞接合器、CAR-T及ADC疗法在临床前研究中展现出一定潜力，但目前多数项目处于Ⅰ期临床试验阶段，尚需大规模Ⅲ期试验验证其安全性与有效性，特别是神经系统毒性的管理仍是临床转化的关键挑战。

未来研究可依托前沿组学技术进一步深化对NCAM1的机制认知与临床转化：重点利用单细胞测序与空间转录组技术，在组织原位层面解析NCAM1及其异构体在肿瘤微环境中的表达异质性与细胞特异性功能；同时结合蛋白质组学与类器官模型，探索肿瘤微环境对NCAM1表达及功能的调控机制；开展靶向NCAM1的疗法与免疫检查点抑制剂、化疗的联合临床试验，尤其在复发或难治性肿瘤中；并基于大样本临床队列验证NCAM1相关标志物的预后与预测价值，推动其逐步纳入规范化肿瘤诊疗指南。通过上述努力，有望将NCAM1靶向策略真正转化为肿瘤精准医疗的可行工具。

[参考文献]

[1] Jayaram S, Balakrishnan L, Singh M, et al. Identification of a novel splice variant of neural cell adhesion molecule in glioblastoma through proteogenomics analysis [J]. *Omic*, 2018, 22(6):437-448.

- [2] Cunningham BA, Hemperly JJ, Murray BA, et al. Neural cell adhesion molecule: Structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation, and alternative RNA splicing [J]. *Science*, 1987, 236(4803):799-806.
- [3] Alfonso J, Penkert H, Duman C, et al. Downregulation of sphingosine 1-phosphate receptor 1 promotes the switch from tangential to radial migration in the OB [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(40):13659-13672.
- [4] Bonfanti L. PSA-NCAM in mammalian structural plasticity and neurogenesis [J]. *Prog Neurobiol*, 2006, 80(3):129-164.
- [5] Wang XX, Zhang LL, Wang T, et al. Prognostic value of CD56 expression in newly diagnosed multiple myeloma patients and its related factors [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2023, 31(3):777-782.
- [6] Kashiwagi K, Ishii J, Sakaeda M, et al. Differences of molecular expression mechanisms among neural cell adhesion molecule 1, synaptophysin, and chromogranin A in lung cancer cells [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(4):232-245.
- [7] Zeng X, Su H, Liu Z, et al. Integrative analysis of the bladder cancer from a cell cycle NCAM1 perspective at both single cell and bulk resolution [J]. *Environ Toxicol*, 2025, 40(3):445-458.
- [8] Tsai HC, Liu PY, Tong ZJ, et al. Acrolein induces the exosomal miR-30a-5p/NCAM1 axis promoting glioma progression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(11):1749-1762.
- [9] Li Y, Wang Z, Wang Y, et al. Identification and characterization of lncRNA mediated transcriptional dysregulation dictates lncRNA roles in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):45027-45041.
- [10] Chai WJ, Wang XL, Lu ZJ, et al. Elevated exosome-transferrable lncRNA EPB41L4A-AS1 in CD56 NK cells is responsible for the impaired NK function in neuroblastoma patients by suppressing cell glycolysis [J]. *Clinical Immunology*, 2023, 250:109322.
- [11] ZHOU Y, WU Y, SHEN D, et al. Evaluation of ST6Gal1 expression and clinicopathological significance in human glioma [J]. *Clin Neuropathol*, 2024, 43(4):113-126.
- [12] El Maarouf A, Kolesnikov Y, Pasternak G, et al. Neural cell adhesion molecule and its polysialic acid moiety exhibit opposing and linked effects on neuropathic hyperalgesia [J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(2):866-870.
- [13] Wang R, Hu M, Lozzi I, et al. Cytokine-armed vaccinia virus promotes cytotoxicity toward pancreatic carcinoma cells via activation of human intermediary CD56 (dim) CD16 (dim) natural killer cells [J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(3):638-651.
- [14] Yap LW, Brok J, Pritchard-Jones K. Role of CD56 in normal kidney development and wilms tumorigenesis [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(1):62-75.
- [15] Amoureux M C, Coulibaly B, Chinot O, et al. Polysialic acid neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) is an adverse prognosis factor in glioblastoma, and regulates olig2 expression in glioma cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1):91.
- [16] Varbanov H, Dityatev A. Regulation of extrasynaptic signaling

- by polysialylated NCAM: Impact for synaptic plasticity and cognitive functions[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 81: 12-21.
- [17] Jian Y, Gong L, Tang L, et al. Polysialylated CD56 drives immune evasion in clear cell renal cell carcinoma via engagement of the siglec-7 checkpoint on CD8⁺T cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 173: 116302.
- [18] Stanczak M A, Laubli H. Siglec receptors as new immune checkpoints in cancer[J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 90: 101112.
- [19] Zheng Y, Ma X, Su D, et al. The roles of siglec7 and siglec9 on natural killer cells in virus infection and tumour progression [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6243819.
- [20] Sowparani S, Mahalakshmi P, Sweety JP, et al. Ubiquitous neural cell adhesion molecule (NCAM): Potential mechanism and valorisation in cancer pathophysiology, drug targeting and molecular transductions [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59 (9) : 5902-5924.
- [21] Bard JB, Gordon A, Sharp L, et al. Early nephron formation in the developing mouse kidney [J]. *J Anat*, 2001, 199 (Pt 4) : 385-392.
- [22] Adhikari UK, Sakiz E, Zhou X, et al. Cross-linking cellular prion protein induces neuronal type 2-like hypersensitivity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 639008.
- [23] Mancuso R, Agostini S, Marventano I, et al. NCAM1 is the target of miRNA-572: Validation in the human oligodendroglial cell line [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2) : 431-440.
- [24] Stacchini A, Barreca A, Demurtas A, et al. Flow cytometric detection and quantification of CD56 (neural cell adhesion molecule, NCAM) expression in diffuse large B cell lymphomas and review of the literature [J]. *Histopathology*, 2012, 60(3): 452-459.
- [25] Liu Q, Chen X, Li G, et al. Primary central nervous system ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with CD56 abnormally expression in a Chinese child: Challenge in diagnostic practice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420941756.
- [26] Song X, Andrew Allen R, Terence Dunn S, et al. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(7): 651-660.
- [27] Huang X, Xu J, Wu Y, et al. Alterations in CD8⁺tregs, CD56⁺natural killer cells and IL-10 are associated with invasiveness of nonfunctioning pituitary adenomas (NFPAs) [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 598887.
- [28] Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: Relevance to histologic grade and degree of differentiation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1842-1848.
- [29] Zheng G, Ettinger DS, Maleki Z. Utility of the quantitative Ki-67 proliferation index and CD56 together in the cytologic diagnosis of small cell lung carcinoma and other lung neuroendocrine tumors [J]. *Acta Cytol*, 2013, 57(3): 281-290.
- [30] Krashin E, Piekliko-Witkowska A, Ellis M, et al. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 59.
- [31] Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: Low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells [J]. *J Pathol*, 2007, 212(4): 411-419.
- [32] Pyo J S, Kim D H, Yang J. Diagnostic value of CD56 immunohistochemistry in thyroid lesions [J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(2): 161-167.
- [33] Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56 [J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(9): 585-592.
- [34] Casolaro A, Golay J, Albanese C, et al. The polo-like kinase 1 (PLK1) inhibitor NMS-P937 is effective in a new model of disseminated primary CD56⁺ acute monoblastic leukaemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58424.
- [35] Sasca D, Szybinski J, Schuler A, et al. NCAM1 (CD56) promotes leukemogenesis and confers drug resistance in AML [J]. *Blood*, 2019, 133(21): 2305-2319.
- [36] Zhang Q, Han Y, Zhang Y, et al. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 571308.
- [37] Liang KH, Chang CC, Wu KS, et al. Notch signaling and natural killer cell infiltration in tumor tissues underlie medulloblastoma prognosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23282.
- [38] Cui F, Qu D, Sun R, et al. Circulating CD16⁺CD56⁺nature killer cells indicate the prognosis of colorectal cancer after initial chemotherapy [J]. *Med Oncol*, 2019, 36(10): 84.
- [39] Peng LS, Mao FY, Zhao YL, et al. Altered phenotypic and functional characteristics of CD3⁺CD56⁺NKT-like cells in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (34) : 55222-55230.
- [40] Thinyakul C, Sakamoto Y, Shimoda M, et al. Hippo pathway in cancer cells induces NCAM1⁺alphaSMA⁺fibroblasts to modulate tumor microenvironment [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1343.
- [41] Trudu L, Rovesti G, Neri G, et al. CAR-T for lung cancers: Challenges and innovations [J]. *Lung Cancer*, 2025, 207: 108711.
- [42] Yu S, Yi M, Qin S, et al. Next generation chimeric antigen receptor T cells: Safety strategies to overcome toxicity [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 125.
- [43] Crossland DL, Denning WL, Ang S, et al. Antitumor activity of CD56-chimeric antigen receptor T cells in neuroblastoma and SCLC models [J]. *Oncogene*, 2018, 37(27): 3686-3697.
- [44] Lancman G, Richter J, Chari A. Bispecifics, trispecifics, and other novel immune treatments in myeloma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1): 264-271.

- [45] Yu L, Yao Y Q, Wang Y X, et al. Preparation and anti-cancer evaluation of promiximab-MMAE, an anti-CD56 antibody drug conjugate, in small cell lung cancer cell line xenograft models[J]. J Drug Target, 2018, 26(10):905-912.
- [46] Cottini F, Rodriguez J, Hughes T, et al. Redefining CD56 as a biomarker and therapeutic target in multiple myeloma[J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(7):1083-1095.
- [47] Shukrun R, Golan H, Caspi R, et al. NCAM1/FGF module serves as a putative pleuropulmonary blastoma therapeutic target[J]. Oncogenesis, 2019, 8(9):48.
- [48] Rujkijyanont P, Chan WK, Eldridge PW, et al. Ex vivo activation of CD56⁺ immune cells that eradicate neuroblastoma [J]. Cancer Res, 2013, 73(8):2608-2618.
- [49] Lopez M L G, Gebo A, Parodi M, et al. CD56 cytokine-induced memory-like NK cells and NK-cell engagers synergize against non-small cell lung cancer cancer-stem cells [J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(2):e010205.

(本文编辑:赵丽洁)

《河北医科大学学报》第七届编辑委员会名单

总 编 辑:王宝山

学 术 顾 问:丛 斌 李春岩 吴以岭 张英泽

副 总 编 辑:贾庆忠 武宇明 王贵英

(按姓氏汉语拼音排序)

编 辑 委 员:

安翠霞	边艳珠	曾瑞红	常英军	陈 伟	陈 炜	陈 源	程亚颖
迟雁青	邓荷萍	刁玉巧	董丽华	杜彦芳	杜媛鲲	房 锋	高静韬
耿左军	郭惠芳	韩振伟	侯志勇	黄立宁	贾庆忠	蒋玉萍	金 萍
李聪慧	李继红	李晓冬	李增宁	林琼真	刘丹岩	刘国彬	刘丽华
刘 庆	刘淑霞	刘晓云	刘亚玲	刘月平	柳 云	卢海燕	吕 哲
马 力	马 莉	马玉霞	马 哲	米 杰	牛凌梅	潘文森	任贵云
任 乾	桑志成	商 微	史海水	史永红	宋 波	苏建玲	孙国柱
孙晓强	田 晖	田子强	王宝山	王 川	王朝宏	王 飞	王贵英
王洪权	王 静	王 军	王 磊	王 莉	王 琦	王 巧	王晓强
王亚东	王玉栋	武宇明	向 柏	阎 雪	杨晓星	游 宾	于宝海
余 伟	袁 芳	张爱莉	张 超	张国强	张国忠	张金艳	张敬宇
张 练	张 敏	张 荣	张 为	张晓琳	张瑛琪	赵 滨	赵东强
赵 群	赵士彭	赵铁梅	赵 昕	赵增仁	赵志明	郑明奇	周亚茹

青年编辑委员:

陈伟 ^(超声)	陈志宇	董江涛	杜英峰	段佳良	冯建科	高鹏骥	高 翔
谷军飞	郭琼梅	郭 炜	胡玉燕	纪 刚	贾云沅	姜 霞	李春年
李德强	李 辉	李 璐	李 莎	李晓婕	梁 军	刘春艳	刘德敏
刘凤侠	刘 辉	刘胜辉	刘文宣	吕 平	吕雅蕾	马芳芳	秦 伟
裘艳梅	任慧玲	桑 威	尚 华	石晓伟	唐 奇	滕 旭	汪雁博
王 冉	王 艳	王 影	王圆圆	温士旺	杨兴肖	张凤宾	赵唐娟