

县恶性肿瘤的发病死亡[M].北京:中国医药科技出版社,2002.26~34

2 Hamiton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology & Genetics. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours [M]. IARC Press Lyon, France, 2000. 11~19, 32~36

3 沈铭昌. 消化道上皮肿瘤分类与病理诊断 [J]. 肿瘤, 2003,23(5): 353~354

4 曹淑芬, 常芳, 许翊, 等. 食管癌和贲门癌病例比较研究[J]. 中华流行病学杂志, 2001,22(3):236

5 王贵齐, 魏文强, 吕宁, 等. 应用内镜普查研究食管癌高发区贲门癌的发病情况[J]. 中国肿瘤临床, 2003,30(3):156~158

6 李健, 代丽平, 王立东, 等. 1987年—1997年间林州市人民医院6502例恶性肿瘤分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2000,7(2):113~115

7 周琦, 王立东. 贲门癌的生物学特性[J]. 华人消化杂志, 1998,6(7):636~637

8 邵令方, 高宗人, 卫功铨, 等. 食管癌和贲门癌外科治疗进展—9107例资料分析[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1994,10(1):41~43

(2004-06-03 收稿)(2004-07-28 修回)
(王展宏校对)

鼻咽癌患者血循环 Fas 配基的临床意义*

刘陶文 陈煌基

广西壮族自治区南溪山医院肿瘤科 (广西壮族自治区桂林市 541002)

关键词 鼻咽癌 可溶性 Fas 配基

中图分类号:R739.62 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2004)23-1360-02

Fas 配基(Fas Ligand, FasL)属于肿瘤坏死因子(TNF)家族的II型跨膜糖蛋白,系Fas(Apo-1, CD95)受体的配基。正常情况下,FasL仅表达于活化的T细胞和自然杀伤(NK)细胞以及眼睛、大脑、睾丸、胎盘等几个特定免疫豁免部位。有研究报道,一些恶性肿瘤细胞构成性地存在FasL可直接影响其生物学行为^[1,2]。膜结合型FasL可被特定的基质金属蛋白酶裂解脱落而产生可溶性的FasL(Soluble FasL, sFasL)^[3]。血清sFasL含量增加与肿瘤的进展及机体的强烈免疫排斥反应有关^[4-6]。有关鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者血循环sFasL的含量未见报道。因此,我们观察了一组NPC患者的血清sFasL水平,并分析其临床价值。

1 材料与与方法

1.1 观察对象

2002年5月~2002年10月收治广西壮族自治区南溪山医院肿瘤科的65例NPC患者,男52例,女13例,中位年龄47(20~69)岁;其中初诊28例(A组),II期5例,III期16例,IVa期7例;复发18例(B组),其中单纯原发灶及(或)颈部复发8例,合并或仅为远处转移(骨、肝、肾为主)10例;完全缓解19例(C组)。上述诊断及疗效判断均符合现行国内标准。全部患者在观察期间均无明显感染灶,并排除肝脏炎症或风湿病。

正常对照24例,系经广西壮族自治区南溪山医院进行健康体检合格及EB病毒血清学检查正常(1:10呈阴性)者,男17例,女7例,中位年龄43(18~62)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 晨起空腹时抽取外周静脉血2.0ml;置室温自然凝固后,2000rpm离心10min,取血清置-80℃备测。

1.2.2 血清sFasL水平的测定 血清sFasL含量检测试剂盒为奥地利Bender Medsystem公司原装产品(购自深圳晶美生物工程有限公司),采用夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),用Labsystem Dragon-MK₃酶标仪(芬兰产)于450nm处测其吸光度;据该试剂盒说明书进行操作,并按操作程序要求制作的标准曲线计算出相应的sFasL含量。

1.3 统计学处理

测定数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的相互比较采用方差分析,q检验,两组间的比较采用t检验。以P<0.05判定为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 正常对照及不同病理状态NPC患者血清sFasL的水平

比较正常对照和NPC患者血清sFasL水平(F=3.17, P<0.05)显示,B组血清sFasL水平为(1.29±

* 本文课题受广西壮族自治区科学技术攻关项目(编号:桂科攻0322025-4)和桂林市科学技术攻关项目基金(编号:攻关20020431)资助

1.02) $\mu\text{g/L}$, 明显高于 A 组 (0.75 \pm 0.69) $\mu\text{g/L}$ 、C 组 (0.71 \pm 0.50) $\mu\text{g/L}$ 及正常对照组 (0.71 \pm 0.43) $\mu\text{g/L}$ (均为 $P<0.05$); 而后 3 组的该测定值的差异比较未见显著性意义。

2.2 不同临床 TNM 分期 NPC 患者血清 sFasL 水平
临床 II、III、IVa 期 NPC 患者血清 sFasL 水平分别为 (0.73 \pm 0.48)、(0.75 \pm 0.73) 及 (0.77 \pm 0.72) $\mu\text{g/L}$, 均接近正常对照水平, 各组相互比较其差异无显著性意义 ($F=1.32, P>0.05$)。

2.3 局部复发与远处转移 NPC 患者血清 sFasL 水平

B 组中, 8 例局部复发及 10 例远处转移者的血清 sFasL 水平分别为 (1.14 \pm 0.81) $\mu\text{g/L}$ 和 (1.41 \pm 1.15) $\mu\text{g/L}$, 两者 sFasL 水平比较其差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

FasL 与 Fas 组成细胞凋亡信号传导途径的触发环节 (Fas/FasL) 是机体免疫自稳调控的重要机制。FasL 是细胞毒性 T 细胞及 NK 细胞对靶细胞免疫杀伤的关键分子, 亦为某些特定组织器官发生免疫赦免或免疫耐受的必需分子。多种恶性肿瘤细胞高表达 FasL 和低表达 Fas, 这是肿瘤细胞溶解特定活化的 Fas 阳性淋巴细胞及避免宿主免疫杀伤的分子基础, 肿瘤细胞因此而获得生存优势, 并导致宿主免疫阻遏。有报道, 造血干细胞移植后, 受者发生的移植物抗白血病 (GVL) 效应的分子机制是 CD4⁺T 细胞以其表达的 FasL 杀伤、溶解白血病细胞^[7]。此外, 表达 FasL 的肿瘤细胞可导致宿主 Fas 阳性器官、组织毒性损害和凋亡^[8]。

sFasL 是膜结合型 FasL 的膜外区糖蛋白, 其相对分子质量为 26kD, 仍具有结合 Fas 的特性, 但前者的免疫毒性小于膜结合型 FasL^[9]。在多种情况下, sFasL 水平上升可对宿主 Fas 阳性的脏器组织如肝、肺、心、骨髓发生毒性损害^[2,4,10]。本结果显示, 复发 NPC 患者血清 sFasL 含量明显高于初治组、完全缓解组和正常对照组, 且远处转移 NPC 患者血清 sFasL 水平稍高于局部复发者, 随着 NPC 的临床进展, 其血清 sFasL 水平呈上升趋势, 这与某些实体瘤及急性白血病患者的血清 sFasL 含量变化一致^[5,6,11]。关于血清 sFasL 水平升高的机理未明, 考虑其与下列因素有关: 1) 来源于肿瘤细胞, 因为多数癌细胞表达高水平 FasL^[1-3]; 2) 激活的 T 细胞和 NK 细胞。而且, 血循环 sFasL 的相对水平也许取决于肿瘤的类型和(或)淋巴细胞浸润的程度。随着病情进展, 肿瘤细胞也许表达更高水平的 FasL, 业已发现血清 sFasL 水平升高与某些恶性肿瘤的进展及不良预后

有关^[2,4-6,11]。

此外, 已观察到肿瘤细胞及活化的 T 细胞可释放含有膜结合型 FasL 的囊泡^[9,12], 这种自分泌或旁分泌的 FasL 存在于血循环, 可产生比 sFasL 更强的诱导凋亡效应。鉴于 FasL 和 sFasL 的表位相同, 故采用 ELISA 测定的血清 sFasL 值也许含有微量的膜结合型 FasL, 但尚未知健康人及恶性肿瘤患者血液中膜结合型 FasL 的水平如何。由于 sFasL 可诱导激活的 T 细胞和 NK 细胞凋亡, 这无疑有助于恶性克隆细胞的增殖和播散, 此在一定程度上说明 sFasL 水平可影响 NPC 患者病情及病理状态。

参考文献

- 1 Younes M, Schwartz MR, Ertan A, et al. Fas ligand expression in esophageal carcinomas and their lymph node metastases [J]. *Cancer*, 2000, 88(3):524~528
- 2 Song E, Chen J, Ouyang N, et al. Soluble Fas ligand released by colon adenocarcinoma cells induces host lymphocyte apoptosis: an active mode of immune evasion in colon cancer [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(7):1047~1054
- 3 Mitsaides N, Yu WH, Poulaki V, et al. Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(2):577~581
- 4 Das H, Imoto S, Murayama T, et al. Levels of soluble FasL and FasL gene expression during the development of graft-versus-host disease in DLT-treated patients [J]. *Br J Haematol*, 1999, 104(4):795~800
- 5 Tsutsumi S, Kuwano H, Shimura T, et al. Circulating soluble Fas ligand in patients with gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 89(12):2560~2564
- 6 Mizutani Y, Hongo F, Sato N, et al. Significance of serum soluble Fas ligand in patients with bladder carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 92(2):287~293
- 7 Hsieh MH, Korngold R. Differential use of FasL and perforin-mediated cytolytic mechanisms by T-cell subsets involved in graft-versus-myeloid leukemia responses [J]. *Blood*, 2000, 96(3):1047~1055
- 8 Zeytun A, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Growth of FasL-bearing tumor cells in syngeneic murine host induces apoptosis and toxicity in Fas+organs [J]. *Blood*, 2000, 95(6):2111~2117
- 9 Schneider P, Holler N, Bodmer JL, et al. Conversion of membrane-bound Fas (CD95) ligand to its soluble form is associated with downregulation of its proapoptotic activity and loss of liver toxicity [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(8):1205~1213
- 10 Liu JH, Wei S, Lamy T, et al. Chronic neutropenia mediated by Fas ligand [J]. *Blood*, 2000, 95(10):3219~3222
- 11 刘陶文, 黎金庆, 廖东, 等. 急性白血病患者血清中可溶性 Fas 配基含量的变化 [J]. *实用癌症杂志*, 2002, 17(1):48~50
- 12 Martinez-Lorenzo MJ, Anel A, Gamen S, et al. Activated human T cells release bioactive Fas ligand and Apo 2 ligand in microvesicles [J]. *J Immunol*, 1998, 163(3):1274~1281

(2004-05-17 收稿)(2004-07-22 修回)

(王展宏校对)