3 讨论

组织在氧供充足时，丙酮酸在丙酮酸脱氢酶系（由丙酮酸脱羧酶、二氢硫辛酸转移酶、二氢硫辛酸脱氢酶及辅酶硫胺素焦磷酸、二氢硫辛酸、还原型辅酶A、黄素腺嘌呤二核苷酸和氧化型辅酶I）的作用下转变为草酰乙酸及进入三羧酸循环；而当氧供不足时，丙酮酸在乳酸脱氢酶的作用下转变为乳酸[1]。乳酸是葡萄糖无氧氧化（即糖酵解）的终产物。胰岛素具有增强丙酮酸脱氢酶系活性的作用[1]。糖尿病时，由于胰岛素的分泌不足或胰岛素抵抗，可使丙酮酸脱氢酶系活性下降，使葡萄糖的有氧氧化减少，而葡萄糖无氧氧化（糖酵解）增加；糖尿病时，常存在高凝状态和微循环障碍，使组织缺氧，或由于使用双胍类药物，导致患者糖酵解增强，乳酸产生增加[2]。

本研究表明，万爽力具有降低2型糖尿病患者血乳酸水平的作用。国外研究表明，万爽力不仅具有抑制长链脂酰CoA硫解酶的活性，从而抑制脂肪酸的氧化作用，并具有促进丙酮酸脱氢酶系活性的作用[3,4]。丙酮酸脱氢酶系是使丙酮酸转变为草酰乙酸进入三羧酸循环的限速酶，此酶系活性增加，可使葡萄糖有氧氧化增加，丙酮酸转变为草酰乙酸及进入三羧酸循环增加；而葡萄糖的无氧氧化减少，使丙酮酸转变为乳酸减少，即乳酸产生减少；从而使血乳酸水平下降。对于血乳酸水平相对较高的糖尿病患者，使用小剂量的曲美他嗪可以降低血乳酸水平；这对于防止乳酸性酸中毒的发生有一定的作用。

关键词：曲美他嗪；乳酸；2型糖尿病
中图法分类号：R969 文献标识码：B

参考文献：

[1] Granner D K. Hormones and the pancreas and gastrointestinal tract [A]. In: Murray R K, Granner D K, Mayes P A, *et al*. Harper's Biochemistry[M]. 25th ed. McGraw Hill, 2000. 610-626.
[2] Ragland G. Lactic acidosis [A]. In: Tintinalli J E, Ruiz E, Krome R L. Emergency medicine: A comprehensive study guide[M]. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1996. 957-961.
[3] Lopaschuk G D, Belke D D, Gamble J, *et al*. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1213(3): 263-276.
[4] Kantor P F, Lucien A, Kozak R, *et al*. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase[J]. Circ Res, 2000, 86(5): 580-588.

（编辑 汪勤俭）

文章编号：1000-5404(2005)24-2479-02

经验交流

肺癌患者血清中可溶性Fas与可溶性FasL的含量变化及临床意义

Changes of serum levels of soluable Fas and FasL in lung cancer patients

张国强[1]，蒋耀光[2]，王如文[2]，林一丹[2]（第三军医大学：[1]新桥医院胸外科，重庆 400037，[2]大坪医院全军胸外科中心，重庆 400042）

迄今为止，有关肺癌Fas/FasL系统的研究多局限于肺癌组织原位，而对于其可溶性形式可溶性Fas（sFas）和可溶性FasL（sFasL）与肺癌的关系尚缺乏研究。本研究通过检测原发性肺癌血清中sFas与sFasL手术前后的水平及与正常人群的比较，初步探讨sFas和sFasL在肺癌发病机制中所起的作用，为进一步开展肺癌免疫治疗打下基础。

1 材料与方法

1.1 标本来源

原发性肺癌外周血液标本取自第三军医大学大坪医院全军胸外科中心2003年8月至2004年1月住院手术肺癌患者。病历资料完整病例共18例，其中男性14例，女性4例；年龄40~73岁，平均年龄为53.5岁。对照组正常人8例全部为健康志愿者。根据WHO肺癌病理分型，肺鳞癌8例，肺腺癌5例，肺腺鳞癌2例，肺小细胞癌1例，低分化癌2例。临床病理分期，Ⅰ~Ⅱ期11例，Ⅲ期4例，Ⅳ期3例。全部病例术前后检测期间均未接受放、化疗、免疫治疗及中医中药治疗。

1.2 主要试剂及检测方法

血清sFas和sFasL测定均采用双抗体夹心ELISA法，sFas及sFasL试剂盒均由上海森雄科技实业有限公司提供，所有外周血标本均新鲜分离血清后迅速放进液氮罐中冷冻保存待测，操作严格按说明书检测。

1.3 人Fas，FasL定量检测结果计算与判断

所有D值都应减除空白值后再行计算。Fas以标准品100、50、25、12.5、6.25、3.2、1.6、0 ng/ml之D值在半对数纸上作图，画出标准曲线。FasL以标准品8 000、4 000、2 000、1 000、500、250、125、0 pg/ml之D值在半对数纸上作图，画出标准曲线。根据样品D值在该曲线图上查出相应人Fas/APO-1含量及FasL含量。

作者简介：张国强（1965-），男，湖北省浠水县人，博士，副主任医师，副教授，主要从事胸部肿瘤的基础及外科临床方面的研究，发表论文40余篇。电话：(023)68774516

收稿日期：2005-03-14；修回日期：2005-08-20

1.4 统计学分析

各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.00 统计软件进行各组间方差分析。

2 结果

原发性肺癌血清 sFas、sFasL 检测结果：肺癌血清 sFas 及 sFasL 值均术前明显高于术后及正常对照组（$P < 0.05$），而术后与正常对照组间无明显差异。详见表 1。

表 1 sFas，sFasL 各组含量比较（$\bar{x} \pm s$）

分组	sFas 含量(ng/ml)	sFasL(pg/ml)
肺癌术前组	58.92 ± 13.39 *	703.11 ± 160.95 *
肺癌术后组	33.63 ± 8.19	376.50 ± 173.42
正常对照组	38.25 ± 5.12	312.50 ± 33.70

*：$P < 0.05$，与对照组比较

3 讨论

3.1 Fas/FasL 的生物化学特性及介导凋亡的信号传递途径

FasL 表达于激活的 T 细胞、自然杀伤细胞、部分肿瘤细胞和其他一些组织和细胞。可溶性 FasL（sFasL）是膜型 FasL（mFasL）在金属酶样的物质作用下而产生[1]，人的 sFasL 经实验证实，在体内外均具有生物学活性，sFasL 可与 Fas 结合而诱发凋亡[2,3]。研究表明，FasL-Fas 结合后，首先使 Fas 形成能传递信号的活性形式——三聚体，并发现 Fas 在胞内含有一段长约 60～70 个氨基酸序列的片段，称死亡结构（death domain，DD）。与 Fas 发生反应的蛋白是 Fas 死亡结构域相关蛋白（fas-associated death domain，FADD）或称 $MORT_1$，此蛋白的 C 末端也有一个 DD，与 Fas 的 DD 同源，Fas 与 FADD 能通过 DD 形成二聚体而相互作用。FADD 的 N 末端称为死亡效应结构域（death effector domain，DED 或称 $MORT_1$ 结构域），该结构负责将凋亡信号传递至一种凋亡蛋白酶——caspase-8。Caspases 家族中某一成员的激活将引起此家族的一系列酶联反应，激活的 caspases 作用于不同的底物产生不同的效应，于是细胞发生凋亡。

3.2 sFas/sFasL 与肿瘤免疫逃避

众多的证据[4-6]表明溶解形式的 sFas 在凋亡调节中有重要作用。有资料表明[7,8]，sFas 及 sFasL 参与了实体瘤者的免疫抑制及组织损伤过程。sFas 可能通过和细胞 Fas 分子竞争结合 FasL 而阻断 Fas 介导的细胞凋亡。因此，血清 sFas 的增高，可能使肿瘤细胞逃避 Fas 介导的细胞凋亡，引起肿瘤细胞无限制生长。sFasL 能使表达 Fas 抗原的细胞如 NK 细胞凋亡，因此 sFasL 在肿瘤生长、浸润、转移及抑制宿主免疫反应起了关键的作用。

3.3 sFas 及 sFasL 在肺癌中的检测及意义

研究表明，sFas 和膜 Fas 竞争性地与 FasL 结合，抑制肿瘤细胞凋亡。本研究表明肺癌 sFas 的明显增高及术后的明显降低，也支持这一观点。

肿瘤形成的另一重要原因是躲避机体的免疫攻击。已有报道，可溶性 FasL 对靶细胞也可发挥细胞毒效应[9]。Fas 和 FasL 两者作用的顺式或转式机制已在淋巴细胞凋亡中得到证实[10]。顺式即在同一细胞引起细胞死亡；转式即经释放可溶性 FasL 导致别的表达 Fas 的淋巴细胞死亡。本研究表明原发性肺癌 sFasL 水平增高，而术后恢复至正常水平。提示也可能是这种转式机制的作用，是肿瘤细胞的一种免疫反击机制。

综上所述，恢复肿瘤细胞对 Fas 介导的凋亡敏感性或阻断 Fas 介导的对 T 细胞的杀伤作用，从而抑制 Fas 途径诱导的肿瘤免疫逃逸，是肿瘤免疫治疗的一种新思路。

关键词：肺癌；sFas；sFasL；免疫攻击；免疫逃避

中图法分类号：R730.43；R734.2 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] Kayagaki N, Kawasaki A, Ebata T, *et al*. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand[J]. J Exp Med, 1995, 182(6): 1777－1783.

[2] Tanaka M, Suda T, Takahashi T, *et al*. Expression of the functional soluble form of human Fas ligand in activated lymphocytes[J]. EMBO J, 1995, 14(6): 1129－1135.

[3] Tanaka M, Suda T, Yatomi T, *et al*. Lethal effect of recombinant human Fas ligand in mice pretreated with Propionibacterium acnes[J]. J Immunol, 1997, 158(5): 2303－2309.

[4] Cheng J, Zhou T, Liu C, *et al*. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule[J]. Science, 1994, 263(5154): 1759－1762.

[5] Cascico I, Fiucci G, Papoff G, *et al*. Three functional soluble forms of the human apoptosis-inducing Fas molecule are produced by alternative splicing[J]. J Immunol, 1995, 154(6): 2706－2713.

[6] Hughes D P, Crispe I N. A naturally occurring soluble isoform of murine Fas generated by alternative splicing[J]. J Exp Med, 1995, 182(5): 1395－1401.

[7] Jodo S, Kobayashi S, Nakajima Y, *et al*. Elevated serum levels of soluble Fas/APO-1 (CD_{95}) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Immunol, 1998, 112(2): 166－171.

[8] Midis G P, Shun Y, Owen Schaub L B. Elevated soluble Fas (sFas) levels in nonhematopoietic human malignancy[J]. Cancer Res, 1996, 56(17): 3870－3873.

[9] Suda T, Tanaka M, Miwa K, *et al*. Apoptosis of mouse naive T cells induced by recombinant soluble Fas ligand and activation-induced resistance to Fas ligand[J]. J Immunol, 1996, 157(9): 3918－3924.

[10] Golstein P, Marguet D, Depraetere V. Fas bridging cell death and cytotoxicity: the reaper connection[J]. Immunol Rev, 1995, 146: 45－56.

（编辑 陈聪连）