文章编号:0253－3626(2003)01－0069－03

47 例甲状腺癌中 FasL 检测的病理学意义

张 徽[1], 刘 纯[2], 李圆圆[1]

(1.重庆医科大学病理学教研室,重庆 400016;2.重庆医科大学临床学院,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨甲状腺癌 FasL 的表达及其意义。方法:采用免疫组化 S－P 法检测 12 例正常甲状腺组织,27 例甲状腺乳头状癌和 20 例甲状腺髓样癌中 FasL 的表达,并分析 FasL 表达与甲状腺癌发生发展的关系。结果:甲状腺乳头状癌中均可见强弱不等的 FasL 表达,B 组中 FasL 呈高表达的阳性率为 81.8%,A 组中则为 31.2%,二者间有显著差异 $P<0.05$,在甲状腺乳头状癌中有明显间质浸润以及缺少淋巴细胞反应和肿瘤周边邻近正常组织区域癌细胞 FasL 表达均较强。95%的甲状腺髓样癌 FasL 呈高表达。结论:结果提示在甲状腺乳头状癌中 FasL 的高表达与肿瘤侵袭性有关,FasL 表达愈强则预示其预后不良。肿瘤细胞高表达 FasL 可能使瘤细胞具有逃避机体免疫监视的作用。在甲状腺髓样癌中 FasL 的表达与甲状腺被膜浸润转移无关。

【关键词】甲状腺乳头状癌;甲状腺髓样癌;FasL;免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R736.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－05－13

Pathological significance of investigating FasL in 47 cases of thyroid adenocarcinoma

ZHANG Hui, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression of FasL and its significance in thyroid adenocarcinomas. *Methods*: Immunohistochemical staining(S－P method) was used to detect expression of FasL in formalin－fixed and paraffin－embeded tissues from 27 cases of thyroid papillary adenocarcinomas(TPA),20 medullary carcinomas(MC)and 12 normal thyroid tissues. The relationship between the thyroid adenocarcinomas and the positive rates of FasL expression was analyzed. *Results*: FasL had various degrees of expression in TPA. The positive rate of high FasL expression was 81.8% in group B,31.2% in group A, with a significant difference of $P<0.05$. In some specimens, FasL immunoreactivity was stronger at the peripheral edge of the carcinoma, which was in close contact with adjacent normal tissues. The positive rate of strong FasL expression in MC were 95%. *Conclusion*: Our results suggest that high levels of FasL expression in TPA are related to tumor aggressiveness; also thyroid carcinoma cells escape immune surveillance by the expression of FasL; these findings suggest that the expression of FasL in TPA may contribute to further metastases in the surrounding tissues. FasL expression in MC is not associated with infiltration of the thyroid capsule or recurrence after surgery and metastases.

【Key words】Thyroid papillary adenocarcinoma; Thyroid medullary carcinoma; FasL; Immunohistochemistry

细胞凋亡不仅参与机体许多生理过程,而且与一些疾病的发生如肿瘤有密切关系。细胞增殖的失控及凋亡的减少在肿瘤发生上起着关键作用。细胞凋亡的发生与凋亡相关蛋白 Fas/FasL 作用有关。FasL 是肿瘤坏死因子家族的三聚体跨膜蛋白,FasL 与其受体 Fas 结合促使携带 Fas 的细胞凋亡[1]。本文采用免疫组化方法检测甲状腺乳头状癌及甲状腺髓样癌中 FasL 的表达,并以正常甲状腺组织作为对照,以探讨其与甲状腺乳头状癌及髓样癌病理发生发展中的作用和意义。

作者介绍:张 徽(1963－),男,硕士,副教授,
主要研究方向:肿瘤病理。

1 材料与方法

1.1 组织来源及免疫组化染色

选用重庆医科大学临床学院手术切除经病理诊断证实的 47 例甲状腺癌,其中乳头状癌 27 例,髓样癌 20 例,男性 15 例,女性 32 例,年龄最小的 14 岁,最大的 73 岁。肿瘤直径最小的 0.5cm,最大的 20cm。有 6 例为术后复发,16 例伴颈淋巴结转移。另外取手术切除甲状腺癌旁周围正常甲状

腺组织 12 例作为实验对照。所有标本均经福尔马林固定，石蜡包埋，5μm 厚连续切片。每例作 HE 染色，并采用 S－P 方法作免疫组化染色。FasL 多克隆抗体为浓缩型，工作浓度 1∶100，购于北京中山生物技术有限公司，为美国 Santa 公司产品。SP 试剂盒购于福州迈新生物技术开发公司。在进行免疫组化染色过程中均按产品说明书要求用微波对组织抗原进行修复处理。每种染色均设阳性对照和用 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.2　实验分组

根据肿瘤大小、有无甲状腺被膜外浸润、复发、转移以及组织学类型将 27 例甲状腺乳头状癌分为两组。A 组有 16 例为预后较好组，其肿瘤直径＜4cm，无甲状腺被膜浸润和转移；B 组有 11 例为预后不良组，其肿瘤直径≥4cm 以及有甲状腺被膜外浸润、术后复发及转移。

1.3　免疫组化染色结果判断标准

阳性细胞数分 4 级：无阳性细胞为(－)；阳性细胞数占 1%～25%为(＋)；占 26%～50%为(＋＋)；＞50%为(＋＋＋)。

阳性细胞免疫组化染色强度分 4 级：阴性—细胞内无棕褐色沉淀；弱阳性—细胞内有浅的棕褐色沉淀；强阳性—细胞内有深的棕褐色沉淀；中度阳性—阳性强度介于弱阳性与强阳性之间。阴性为无表达，中强阳性为高表达，弱阳性为低表达。

1.4　实验结果统计学处理

数据经样本率的 χ^2 检验及精确概率法处理，$P<0.05$ 为有统计学意义。

2　结　果

正常甲状腺，甲状腺乳头状癌及髓样癌均可见 FasL 表达，阳性反应位于细胞浆，阳性细胞数为＋＋＋。91.6%(11/12)的正常甲状腺组织，51.8%(14/27)的甲状腺乳头状癌，95%(19/20)的髓样癌呈中强阳性，为高表达，其余均呈弱阳性，为低表达。甲状腺乳头状癌 A 组 FasL 高表达阳性率为 31.2%；B 组为 81.8%，二者相比，其差异有显著性 $P<0.05$。12 例有甲状腺被膜外浸润、术后复发及转移的髓样癌中为高表达的有 11 例；8 例无甲状腺被膜外浸润及转移的髓样癌均为高表达。二者相比，其差异无显著性 $P>0.05$。其结果见表 1。在甲状腺乳头状癌中癌细胞有明显间质浸润以及缺少淋巴细胞反应和肿瘤周边邻近正常组织区域 FasL 表达均较强。

表 1　正常甲状腺、甲状腺乳头状癌及髓样癌 FasL 表达

组　别	例　数	染色结果(例)	
		弱阳性	中强阳性
正常甲状腺	12	1	11
甲状腺髓样癌	20	1	19
甲状腺乳头状癌			
A 组	16	11	5*
B 组	11	2	9*

*A 组与 B 组相比，$P=0.019$，有显著差异。

3　讨　论

FasL 是肿瘤坏死因子家族的跨膜蛋白，通过与激活的 Fas 受体结合而诱导细胞凋亡。Fas/FasL 在体内免疫自身平衡中起重要作用，并参与 T 细胞介导的细胞毒作用[2]。FasL 的表达对消除组织中浸润的淋巴细胞起着重要作用[1]。已有文献报道在多种肿瘤中如恶性黑色素瘤，淋巴瘤，结肠癌，肝癌，肺癌等可见 FasL 的表达，并认为肿瘤细胞表达 FasL 的作用主要引起表达 Fas 的浸润淋巴细胞死亡[3]。Mitsiades 等(1998 年)[4]对尤文氏瘤的研究结果提示转移性的尤文氏瘤 FasL 的表达比原发性的要强。类似的结果在非何杰金氏淋巴瘤的研究中也观察到[5]。Mitsiades 等(1999 年)[6]的研究显示，在甲状腺乳头状癌局部有浸润以及有复发的提示预后不良的组织中 FasL 表达较强，认为在甲状腺癌中 FasL 的表达与侵袭性表型有关。本实验通过免疫组化方法对 27 例甲状腺乳头状癌和 20 例甲状腺髓样癌 FasL 的表达进行检测，结果显示在甲状腺乳头状癌中均可见强弱不同的 FasL 表达，B 组中高表达的阳性率为 81.8%，而 A 组中则为 31.2%，二者差异显著 $P<0.05$，在甲状腺乳头状癌中癌细胞有明显间质浸润以及缺少淋巴细胞反应和肿瘤周边邻近正常组织区域 FasL 表达均较强，其结果与文献报道一致。结果提示在甲状腺乳头状癌中 FasL 的表达与肿瘤侵袭性有关，FasL 表达愈强预示其预后不良。12 例有甲状腺被膜外浸润、术后复发及转移的髓样癌中为高表达的有 11 例；8 例无甲状腺被膜外浸润及转移的髓样癌均为高表达。二者相比，其差异无显著性 $P>0.05$。结果提示甲状腺髓样癌 FasL 的表达与其浸润及转移无关。Mitsiades 等(1999 年)[6]将甲状腺癌细胞与淋巴细胞在体外共同培养实验中观察到癌细胞能够通过 FasL 诱导带有 Fas 受体的淋巴细胞凋亡，结果提示在甲状腺乳

头状癌细胞 FasL 的表达有助于逃避免疫系统的攻击。我们认为甲状腺乳头状癌细胞 FasL 的表达的增强有助于逃避机体的免疫监视作用。甲状腺癌组织中癌细胞 FasL 的表达,并未造成表达 Fas 受体的肿瘤细胞发生凋亡性自杀[7]。Basolo 等(1997 年)[8]和 Mitsiades 等(1999 年)[6]相继报道甲状腺癌中凋亡的细胞很少,肿瘤细胞表达 FasL 主要作用为抵抗免疫系统的,而不是肿瘤细胞本身,这可能与肿瘤细胞中的凋亡途径有缺陷以及肿瘤细胞表达 Fas 凋亡途径的抑制因子有关。

参 考 文 献

[1] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas Ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege[J]. Science, 1995; 270(5239): 1189-1192.

[2] Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity [J]. Science, 1994; 265(5171): 528-530.

[3] O'Connell J, O'Sullivan GC, Collins, et al. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas Ligand[J]. J Exp Med, 1996; 184(3): 1075-1082.

[4] Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, et al. Fas ligand is present in tumors of the Ewing's sarcoma family and is cleaved into a soluble form by a metalloproteinase[J]. Am J Pathol, 1998; 153(6): 1947-1956.

[5] Mullauer L, Mosberger I, Chott A, et al. Fas ligand expression in nodal nonHodgkin's lymphoma[J]. Med Pathol, 1998; 11(4): 369-375.

[6] Mitsiades N, Poulaki V, Mastorakos G, et al. Fas ligand expression in thyroid carcinoma: A potential mechanism of immune evasion [J]. Endocrinol Metab, 1999; 84(8): 2924-2932.

[7] Tanimoto C, Hirakawa S, Kawasaki H, et al. Apoptosis in thyroid disease: a histochemical study[J]. Endocr J, 1995; 42(2): 193-201.

[8] Basolo F, Pollina L, Fontanini G, et al. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma correlation with BcL-2 and P53 protein expression[J]. Br J Cancer, 1997; 75(4): 537-541.

(上接第 61 页)

3 讨 论

实验结果表明,盐酸左氟沙星对大肠杆菌,金葡球菌、福氏痢疾杆菌和绿脓杆菌所致小鼠全身感染均具有明显保护作用。其中盐酸左氟沙星静注给药组的体内保护作用优于口服给药组;无论是静注还是口服给药,盐酸左氟沙星均较氧氟沙星的保护作用强 1~2 倍。因此盐酸左氟沙星具有广谱抗菌作用[3~5],有利于临床多种细菌感染的治疗。

参 考 文 献

[1] Tanaka M. DR-3355(氟嗪酸光学异构体)的体外与体内抗菌作用[J]. 国外医药抗生素分册, 1992; 13(1): 53-57.

[2] 祝承霞. 新喹诺酮 Levofloxacin 的药理和临床评价[J]. 国外医药抗生素分册, 1993; 14(4): 294.

[3] 刘京芳, 余兰香, 徐晓霞. 甲磺酸左氟沙星马到成功小鼠全身感染的保护效果的研究[J]. 中国抗生素杂志, 1998; 23(4): 309-311.

[4] Fu K P, Lafredo S C, Foleno B, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin(L-ofloxacin), an optically active ofloxacin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36(4): 860.

[5] Tanaka M, Otsuki M, Une T, et al. In vitro and in vivo activity of DR-3355, an optiacally active isomer of ofloxacin [J]. J Antimicrob Chemother, 1990; 26(5): 667.