维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0383-03

子宫内膜异位症在位及异位子宫内膜Fas、FasL的表达

令狐华[1]，徐小蓉[1]，庄　琳[2]，周　晓[3]，赵建武[4]

（1.重庆医科大学临床学院妇产科，重庆　400016；2.四川省妇幼保健院，成都　610041；
3.重庆市第四人民医院，重庆　400014；4.重庆医科大学第二临床学院，重庆　400010）

【摘　要】目的：检测子宫内膜异位症（EM）患者在位及异位内膜中Fas，FasL蛋白的表达，探讨其在子宫内膜异位症免疫发病机制中的作用。方法：采用免疫组织化学（SP）法分别测定了EM患者在位和异位内膜及正常对照子宫内膜中Fas，FasL蛋白的表达。结果：1、EM患者在位内膜及正常对照子宫内膜中Fas及FasL的表达均呈周期性改变，增生期呈低水平表达，分泌期表达增高，两组间同期别比较增生期无显著差异，分泌期EM患者在位内膜的Fas及FasL表达均低于正常对照组；2、异位子宫内膜中的Fas及FasL的表达都呈现低水平或不表达。结论：子宫内膜异位种植可能与Fas及FasL的表达障碍有关。

【关键词】子宫内膜异位；子宫内膜；Fas；Fas Liand

【中国图书分类法分类号】R711.71　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2001-03-12

Expression of Fas and Fas ligand in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis

LINGHU Hua, et al

(Department of Gynecology and Obstetrics, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of Fas/ Fas ligand expression on the pathogenesis of endometriosis(EM). *Methods*: Immunohistochemistry was used to assess the expression of Fas and Fas ligand (FasL) in ectopic and eutopic endometrium from patients with EM and those from controls. *Results*: Eutopic endometrium showed a cyclic change in correlation with the menstrual cycle both in patients with EM and in controls, with Fas/FasL staining found to be increased in secretory phase compared with those in proliferative phase. Although no difference was found between patients with EM and control in their Fas/FasL expression in proliferative phase, there was a decreased level of Fas/ FasL expression in secretory endometria of patients with EM . Notably, expression of the two parameters in ectopic endometrium was observed to be quite low. *Conclusion*: The low level of Fas and FasL expression in secretory eutopic endometrium and in ectopic endometrium may participate in the ectopic transplantation of endometriosis.

【Key words】Endometriosis; Endometrium; Fas; Fas ligand

Fas和FasL是一对重要的促凋亡基因。Fas基因产物Fas蛋白是分子量为45KD的跨膜糖蛋白，属于神经生长因子与肿瘤坏死因子受体超家族成员，是一个细胞凋亡信号受体，它与其配体FasL结合后其胞浆区经特殊胞内蛋白介导，直接活化凋亡基因产物，可以诱导Fas蛋白所在的细胞凋亡[1]。研究表明Fas/FasL结合介导的促细胞凋亡作用在子宫内膜周期性改变中有重要的调节作用[2]。本研究采用免疫组化SP法检测子宫内膜异位症患者在位和异位内膜Fas、FasL的表达，以探讨它们在子宫内膜异位症发病中的意义。

作者介绍：令狐华（1969-　），女，主治医师，硕士，
主要研究方向：子宫内膜异位种植的机制探讨。

1　资料和方法

1.1　研究对象

1.1.1　在位子宫内膜　选自1995年1月至2000年12月间因EM在我院行卵巢异位囊肿剥除/附件切除及子宫切除的患者65例。术后病理检查证实为卵巢子宫内膜囊肿和正常子宫。其中，增生期40例，分泌期25例。

1.1.2　异位内膜　选用1995年1月至2000年12月因卵巢EM囊肿在我院和重庆市第四人民医院行囊肿剥离术，部分行子宫切除术的患者20例，术后病理检查证实为EM，且切片中可见完整的腺体和间质，异位内膜均呈增生期变化。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1.3 正常子宫内膜 因卵巢良性肿瘤而行卵巢肿瘤及子宫切除的患者17例。术后病检证实为卵巢良性肿瘤和正常子宫。其中，增生期11例，分泌期6例。

内膜分期按各期组织学形态特点并结合月经周期作出判断，由病理科医师复核。近3月有内分泌药物治疗及月经周期不规则者不在研究范围。

1.2 主要试剂

Fas兔IgG多克隆抗体，FasL兔IgG多克隆抗体为美国Santa Cruz公司产品，购自北京中山生物技术有限公司和福建迈新生物技术开发公司。

PBS、DAB及其它免疫组化试剂由重庆医科大学病理教研室提供。

1.3 方法

1.3.1 实验步骤 采用免疫组化SP法，Fas、FasL选用乳腺浸润性导管癌为阳性对照，用磷酸缓冲液代替第一抗体为阴性对照。

1.3.2 结果判断 以胞浆或胞膜着色程度及计数100个细胞中的阳性细胞数判定。

细胞浆或细胞膜出现黄色染色为阳性，分为弱阳性(淡黄色或阳性细胞数＜25%，记为+)，阳性(黄色或阳性细胞数＞25%，但＜50%，记为++)，强阳性(棕黄色或阳性细胞数＞50%，记为+++)。细胞未出现黄色染色则为阴性，记为“-”。低倍镜下观察切片5个视野，根据染色强度与范围作出每张切片分级。

1.3.3 统计学处理

采用成组设计两样本比较的秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)，相关性分析采用列联表资料的 x^2 检验。

2 结 果

2.1 Fas在在位子宫内膜的表达

EM在位内膜及正常子宫内膜中Fas均主要表达于子宫内膜腺上皮细胞胞浆和（或）胞膜，EM组增生期40例中，Fas表达呈弱阳性16例，阳性14例；分泌期25例中强阳性9例，阳性10例。Fas表达增生期显著低于分泌期($P<0.05$)。正常对照组增生期11例中6例阳性，5例弱阳性；分泌期6例均为强阳性。Fas 表达增生期明显低于分泌期（$P<0.05$)。两组间比较增生期无明显差异（$P>0.05$)，分泌期EM组的Fas 表达明显低于正常组（$P<0.05$)。

表1 Fas在EM在位子宫内膜和正常子宫内膜的表达

分级	子宫内膜异位组		正常子宫内膜组	
	增生期	分泌期	增生期	分泌期
－	10	0	0	0
+	16	6	5	0
++	14	10	6	0
+++	0	9	0	6
P_1	＜0.05		＜0.05	
P_2	＞0.05	＜0.05		

P_1: 同组内增生期与分泌期比较

P_2: 组间同期比较结果

表2 FasL在EM在位子宫内膜和正常子宫内膜的表达

分级	子宫内膜异位组		正常子宫内膜组	
	增生期	分泌期	增生期	分泌期
－	0	0	0	0
+	19	0	4	0
++	15	12	5	0
+++	6	13	2	6
P_1	＜0.05		＜0.05	
P_2	＞0.05	＜0.05		

P_1: 同组内增生期与分泌期比较

P_2: 组间同期比较结果

2.2 FasL在在位子宫内膜的表达

两组中FasL均主要表达于子宫内膜腺上皮细胞胞浆和/或胞膜。增生期40例中，FasL表达呈弱阳性19例，阳性15例，强阳性6例，分泌期25例中强阳性13例，阳性12例。FasL表达增生期显著低于分泌期($P<0.05$)。正常子宫内膜组增生期11例中强阳性2例，阳性5例，弱阳性4例；分泌期6例均为强阳性。FasL 表达增生期明显低于分泌期（$P<0.05$)。两组间比较增生期无明显差异（$P>0.05$)，分泌期EM组低于正常对照组($P<0.05$)。

2.3 Fas在异位子宫内膜的表达

EM患者异位子宫内膜20例均呈增生期改变，Fas表达16例弱阳性，4例阳性。明显低于EM在位增

表3 Fas在EM异位、在位子宫内膜和正常子宫内膜的表达

分级	EM在位内膜		正常子宫内膜组		EM异位内膜
	增生期	分泌期	增生期	分泌期	
－	10	0	0	0	0
+	16	6	5	0	16
++	14	10	6	0	4
+++	0	9	0	6	0
P_1	＜0.05	＜0.01			
P_2			＜0.05	＜0.05	

P_1: EM异位内膜和在位内膜增生期的比较

P_2: EM异位内膜和正常子宫内膜增生期的比较

维普资讯 http://www.cqvip.com

生期内膜及正常子宫内膜增生期，具有统计学显著意义（$P<0.05$）。见表3。

2.4 FasL在异位子宫内膜的表达

20例EM患者异位子宫内膜中，FasL表达14例弱阳性，6例阳性，低于EM患者在位子宫内膜和正常子宫内膜的表达，且有统计学显著差异（$P<0.05$），见表4。

表4 FasL在EM异位、在位子宫内膜和正常子宫内膜的表达

分级	EM在位内膜		正常子宫内膜组		EM异位内膜
	增生期	分泌期	增生期	分泌期	
−	0	0	0	0	0
+	19	0	4	0	14
++	15	12	5	0	6
+++	0	13	2	6	0
P_1	<0.05				
P_2			<0.05		

P_1: EM异位内膜和在位内膜增生期的比较

P_2: EM异位内膜和正常子宫内膜增生期的比较

3 讨 论

Gebel HM首先提出子宫内膜异位种植与子宫内膜的抗凋亡性有关[3]，EM患者在位内膜和异位内膜的自然凋亡率明显低于正常子宫内膜，尤以后者为甚，并提出子宫内膜的这种抗凋亡性可能是盆腹腔内逆流的子宫内膜得以异位存活和种植的主要原因。Fas/FasL是一对重要的促凋亡基因。其表达产物Fas广泛分布于皮肤、肝、肾、子宫内膜等多种组织，而FasL则主要分布于活化的免疫活性细胞如杀伤性淋巴细胞(CTL)和自然杀伤细胞（NK）。Fas/FasL介导的促细胞凋亡也是CTL和NK损伤靶细胞的重要途径。

3.1 Fas、FasL在盆腔EM在位子宫内膜的表达及其意义

本研究发现，与正常子宫内膜一样，EM患者在位子宫内膜Fas、FasL表达在增生期明显低于分泌期，表明Fas/FasL介导的促凋亡反应参与调节子宫内膜的周期性改变：增生期Fas和FasL呈低水平表达，子宫内膜细胞增生，分泌期Fas和FasL表达增高，子宫内膜细胞间可出现凋亡增加，为细胞脱落的前提。与Kokawa K等发现的人子宫内膜周期中内膜功能层的变化一致[4]：在子宫内膜的分泌晚期至月经期凋亡细胞迅速增多播散。Fas和FasL的表达与孕激素的周期性改变一致，提示受到性激素的调控，孕激素对二者表达有促进作用。

与同期别正常子宫内膜比较，EM在位子宫内膜中Fas、FasL的表达水平在增生期无明显差异，但分泌期的表达明显低于正常子宫内膜。推测，正常分泌期内膜高水平Fas和FasL的表达使细胞处于凋亡活跃状态，逆流入盆腔的内膜细胞存活力低，这也可解释经血逆流很普遍但患EM者并不多。而EM患者由于分泌期，特别是分泌晚期子宫内膜Fas和FasL的低水平表达，内膜细胞间的凋亡抑制，使具有活性的内膜逆流入盆腔存活成为可能。

3.2 Fas、FasL在EM异位子宫内膜的表达及其意义

结果表明Fas和FasL在EM患者异位子宫内膜中的表达水平均低于EM患者在位子宫内膜和正常子宫内膜，分泌期更明显。提示这种低水平的Fas和FasL表达与EM分泌期二者表达水平低是一致的，与Gebel[3]所测得的凋亡现象相吻合。异位子宫内膜细胞之间的凋亡减少，即有抗凋亡倾向，利于子宫内膜细胞的异位种植；另一方面，低水平的Fas表达还可能影响盆腹腔的免疫细胞如CTL和NK对异位内膜细胞的杀伤作用，也有利于异位子宫内膜逃避免疫监视而在盆腹腔存活和种植。但导致异位子宫内膜Fas和FasL低水平表达的原因，是否因内膜异位病灶之异位内膜缺乏孕激素的调控，即异位内膜由于缺乏足量的孕激素或没有足够量的孕激素受体所致，还需进一步明确。

参 考 文 献

[1] Nagata S, Golstein P. The Fas death factor[J]. Science, 1995; 267:1449-1456.

[2] Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic Human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997;176(2):360-368.

[3] Gebel HM, Braun DP, Tambur A, et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 1998; 69:1042-1047.

[4] Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81:4144-4147.