DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.16.026
第26卷第16期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 16
1488 2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)16-1488-03

Fas、FasL在肾癌组织中的表达及其意义

吴国英,靳风烁,李黔生,江 军,李彦峰 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨凋亡相关基因产物Fas和FasL蛋白在肾癌发生中的作用以及与肾癌临床病理的关系。方法 采用免疫组织化学方法对42例肾癌组织和20例正常肾组织Fas和FasL蛋白的表达进行检测。结果 ①肾癌组织Fas阳性表达率显著低于正常肾组织($P<0.01$);肾癌组织FasL阳性表达率显著高于正常肾组织($P<0.01$);正常肾组织Fas和FasL具有相关性($r=0.885$, $P<0.01$),肾癌组织的Fas和FasL无相关性($r=-0.245$, $P>0.05$)。②Fas蛋白表达率在各病理分型及临床分期之间比较无显著差异($P>0.05$);随肾癌细胞分级的增加,Fas蛋白表达率逐渐降低($P<0.01$);有淋巴结转移与无淋巴结转移组之间比较无显著差异($P>0.05$);FasL表达率在各病理分型及临床分期之间比较无显著差异($P>0.05$),随肾癌细胞分级的增加,FasL表达率逐渐增高($P<0.01$);有淋巴结转移与无淋巴结转移组之间比较有显著差异($P<0.05$)。结论 Fas和FasL蛋白相互作用失衡在肾癌的发生、发展中起重要作用,表达情况与肾癌病理分级有一定关系。

关键词:肾肿瘤;Fas;FasL;
中图法分类号:Q51; R730.2; R737.11 文献标识码:A

Expressions of Fas and FasL in renal cell carcinoma and its significance

WU Guo-ying, JIN Feng-shuo, LI Qian-sheng, JIAN Jun, LI Yan-feng (Department of Urology Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To evaluate the role of Fas and FasL in renal cell carcinomas (RCC) and its relationship with clinicopathology. Methods Fas and FasL expressions in 42 cases of RCC and 20 cases of normal kidney tissues were measured by SP immunohistochemical technique. Results ①Fas expression rate in renal cell carcinomas was lower than that the in the normal kidney tissues ($P<0.01$), but FasL expression rate in renal cell carcinoma was higher than that in normal kidney tissues ($P<0.01$). The expressions of Fas and FasL had a correlation in normal kidney tissues ($r=0.885$, $P<0.01$), but not in renal cell carcinomas ($r=-0.245$, $P>0.05$). ②The protein expression rate of Fas and FasL showed no significant difference between the pathological types and clinical stages ($P>0.05$). With the advance of RCC cell grade, the Fas protein expression rate increased ($P<0.01$), but the Fasl protein expression rate decreased ($P<0.01$). FasL protein expression was significantly higher in the group with lymph node metastasis than that in the group without lymph node metastasis ($P<0.05$), but no significant difference of Fas protein expression was found between two groups ($P>0.05$). Conclusion Dysfunction of the interaction between Fas and FasL may play an important role in occurrence and progression of renal cell carcinoma. The Fas and FasL protein expressions may be associated with pathological grade.

Key words: renal cell carcinoma; Fas; FasL

肾癌的发病机制目前还不清楚,近年研究认为,细胞凋亡与肿瘤的发生发展有密切关系[1]。Fas、FasL作为细胞凋亡信号传递的重要环节,在细胞的恶变及治疗过程中发挥重要的作用,对Fas、FasL在肿瘤细胞中的表达情况的研究是探讨肿瘤的发生、发展及进行Fas/FasL途径治疗肿瘤的重要基础。本实验应用免疫组织化学技术对其在肾癌组织中的表达进行了研究,并与远离癌的正常肾组织进行对照,以了解肾癌组织中Fas、FasL的表达特点。本研究有利于揭示肾癌形成的机制及有效防治肿瘤。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取我院1996—2002年间的肾癌石蜡包埋或新鲜标本42例,其中20例取癌旁正常肾组织为对照。男性30例,女性12

作者简介:吴国英(1965—),男,河南省平顶山市人,博士,副主任医师,主要从事泌尿外科临床诊治方面的研究。现在中国人民解放军济南军区152中心医院泌尿外科,发表论文10余篇。电话:(0375)3393329

收稿日期:2004-03-20;修回日期:2004-05-11

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例; 年龄 32～76 岁, 平均 53 岁。所有病例术前均未接受化疗、放疗或免疫治疗。42 例均行肾癌根治术, 术后病理证实均为肾细胞癌。按肾细胞癌病理分型: 透明细胞癌 29 例, 颗粒细胞癌 8 例, 混合型 5 例。按 Fuhrman 肾癌细胞形态分级系统 G_1 10 例, G_2 11 例, G_3 13 例, G_4 8 例。按 Robson 分期: Ⅰ期 11 例, Ⅱ期 14 例, Ⅲ期 9 例, Ⅳ期 8 例。其中 8 例有淋巴结转移。

1.2　试剂与方法

鼠抗人 Fas 及 FasL 单克隆抗体(购自美国 Ancell 公司)。SP 免疫组织化学试剂盒(购自北京中山公司)。

所有标本均在同一条件下采用免疫组化(S-P)法, 具体步骤参照试剂盒说明书, 一抗稀释度均为 1∶50, 用 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.3　结果判定

Fas 和 FasL 蛋白表达以细胞膜和(或)细胞浆出现棕黄色染色为阳性细胞。光镜下高倍视野(× 400)计数 5 个视野, 计算阳性细胞所占百分比代表阳性表达率。

1.4　统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验及相关分析。

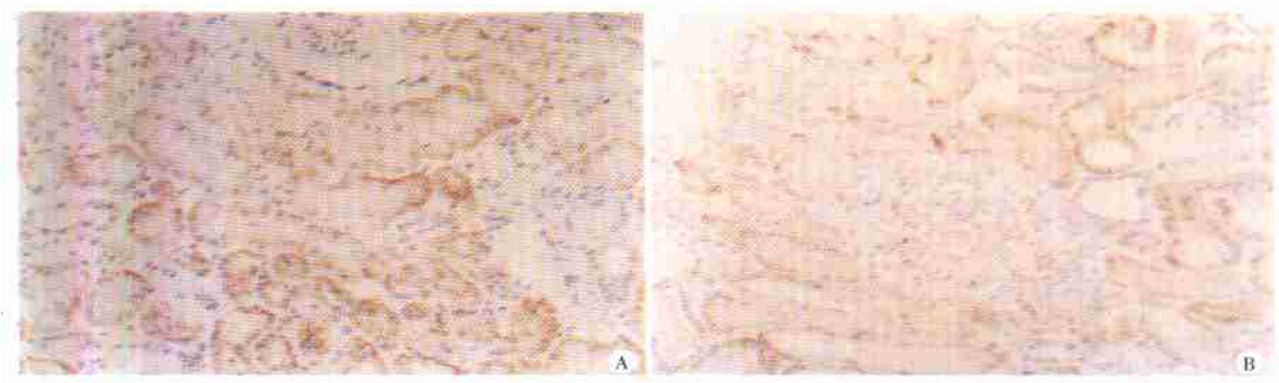
2　结果

2.1　肾癌和正常肾组织 Fas、FasL 蛋白表达结果

Fas、FasL 蛋白在肾癌和正常肾组织呈不同程度的阳性表达(图 1、2)。表 1 显示肾癌组织 Fas 阳性表达率显著低于正常肾组织($P<0.01$); 肾癌组织 FasL 阳性表达率显著高于正常肾组织($P<0.01$); 正常肾组织 Fas 和 FasL 具有相关性($r=0.885$, $P<0.01$), 肾癌组织的 Fas 和 FasL 无相关性($r=-0.245$, $P>0.05$)(表 1)。

2.2　肾癌组织 Fas、FasL 蛋白表达结果与肿瘤病理类型、分级及分期、淋巴结转移之间的关系(表 1)

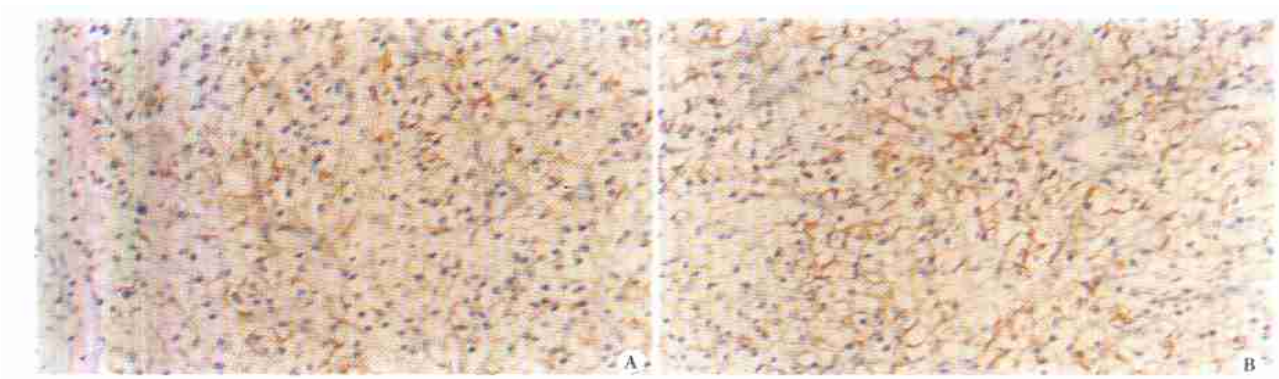
Fas 蛋白表达率在各病理分型及临床分期之间比较无显著差异($P>0.05$); 随肾癌细胞分级的增加, Fas 蛋白表达率逐渐降低($P<0.01$); 有淋巴结转移与无淋巴结转移组之间比较无显著差异($P>0.05$); FasL 表达率在各病理分型及临床分期之间比较无显著差异($P>0.05$), 随肾癌细胞分级的增加, FasL 表达率逐渐增高($P<0.01$); 有淋巴结转移与无淋巴结转移组之间比较($P<0.05$)。



A: Fas; B: FasL

图 **1**　正常肾组织表达阳性　(S-P× 200)

Fig 1　Positive expression in the normal renal tissues　(S-P× 200)



A: Fas; B: FasL

图 **2**　肾透明细胞癌表达阳性　(S-P× 200)

Fig 2　Positive expression in the renal clear cell carcinoma　(S-P× 200)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 Fas 和 FasL 在胃癌组织中的表达及其与临床病理的关系[($\bar{x}\pm s$)%]

Tab 1 Expressions of Fas and FasL in renal carcinoma and their relation with clinical pathology[($\bar{x}\pm s$)%]

Items	n	Positive expression of Fas	Positive expression of FasL
Normal renal tissues	20	51.69±7.38	16.60± 2.78
Renal carcinoma	42	22.23±5.76**	67.78±11.43**
Clear cell carcinoma	29	23.10±5.08	67.36±11.36
Granular cell carcinoma	8	20.98±5.84	68.19±11.67
Mixed types	5	19.16±8.89	69.61±13.84
Stage Ⅰ	11	23.09±4.48	68.08±10.14
Stage Ⅱ	14	22.03±6.10	65.92±11.84
Stage Ⅲ	9	22.31±6.53	67.66±13.83
Stage Ⅳ	8	21.29±6.73	70.78±11.05
Grade 1	10	28.56±4.03	51.54± 3.40
Grade 2	11	25.65±1.67	64.81± 3.71
Grade 3	13	18.53±2.44	75.40± 4.72
Grade 4	8	15.62±2.84	79.79± 5.40
Metastasis of lymph nodes	8	19.81±4.49	75.22± 6.01
Non-metastasis of lymph nodes	34	23.55±5.51	66.03±11.75

**: $P<0.01$, *vs* normal renal tissues

3 讨论

Fas 又称 APO-1 或 CD95 分子，是位于细胞膜上的一个受体，当 Fas 与其天然配体 FasL 结合后，可以向细胞内传递“死亡信号”，诱导 Fas 所在的靶细胞凋亡[2]，Fas-FasL 相互作用是机体维持自身稳定，保持内环境平衡的一条重要途径[3]。

本研究采用免疫组织化学方法对 42 例肾癌组织和 20 例正常肾组织 Fas 及 FasL 蛋白的表达情况进行检测，显示肾癌组织与正常肾组织相比，Fas 表达显著降低，而 FasL 蛋白表达显著增高，提示肾癌细胞通过高表达的 FasL 与表达 Fas 的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）细胞结合，启动凋亡途径，使 TIL 细胞产生不正常的凋亡，同时肿瘤细胞通过低表达 Fas，逃避 TIL 细胞的攻击。最近在食道癌的研究中表明用双重染色标记白细胞抗原 CD45 和 DNA 片段，在肿瘤的 FasL＋和 FasL-部位分别鉴定和计数 TIL，结果显示，在 FasL＋和 FasL-的肿瘤部位分别有 4 倍的 TIL 细胞减少和 2 倍的 TIL 细胞增加，这说明肿瘤细胞表达 FasL 与 TIL 的凋亡丢失相关[4]。细胞膜表达有功能的 Fas 蛋白，并且表达量达到一定程度是通过 Fas 途径诱导凋亡作用的首要条件[5]。已有研究表明某些细胞在其发生发展过程中 Fas 基因表达不断增加，而凋亡抑制基因如 bcl-2 等不断减少，最终导致细胞凋亡的发生，完成细胞代谢过程，达到细胞增殖与凋亡的平衡[6]。由于肾癌多数可能起源于近曲小管[7]，与正常肾组织相比（主要是与近曲小管相比）肾癌组织中 Fas/APO-1 蛋白表达率较低，表达强度较微弱，因此肿瘤细胞 Fas/APO-1 蛋白表达低下，可能难以进行正常的凋亡作用，从而破坏了细胞增殖与凋亡的动态平衡。

肿瘤组织 Fas、FasL 的表达与其临床病理关系方面的研究已有较多报道，其结论也颇不一致[8,9]。本组资料显示，Fas、FasL 表达率在各肾癌病理分型之间的表达无显著差异，提示其效应无组织特异性；随肾癌分级的增加，Fas 阳性表达强率显著下降，FasL 阳性表达率显著增高，统计学分析均有显著差异。同时，正常肾组织 Fas 与 FasL 的表达有较高相关性，而肾癌组织不具有相关性，表明正常组织均有一定水平的 Fas 与 FasL 表达，处于 Fas/FasL 介导的杀伤与被杀伤的动态平衡之中，一旦 Fas 与 FasL 相互作用发生异常，即导致免疫监视功能失效，促进肿瘤发生，因此 Fas 和 FasL 的共同作用可能是肾癌形成及进展的原因之一。

本研究表明 Fas/FasL 凋亡途径可能参与了肾癌的发生、发展，肿瘤细胞通过下调 Fas 的表达并异常表达 FasL，不但可逃避活化淋巴细胞的杀伤，而且可通过表达 FasL“主动”诱导肾癌组织中表达 Fas 抗原的浸润性淋巴细胞的凋亡，从而使肾癌细胞逃避通过该途径的免疫清除，成为肾癌发生、发展的重要生物学基础，进一步深入研究其对细胞凋亡的调控，有利于揭示肿瘤形成的机制及有效防治肿瘤。

参考文献：

[1] Aggarwal S, Gupta S. Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: altered expression of Fas(CD95), Fas ligand, Bcl-2, and Bax[J]. Immunol, 1998, 160(4): 1627－1637.

[2] Nagta S, Golstein P. The Fas death factor[J]. Science, 1995, 267(5203): 1449－1456.

[3] Griffith T S, Brunner T, Fletcher S M, *et al*. Fas ligand induced apopotosis as a mechanism of immune privilege [J]. Science, 1995, 270(17): 1189－1192.

[4] Kase S, Osaki M, Adachi H, *et al*. Expression of Fas and Fas ligand in esophageal tissue mucosa and carcinomas[J]. Int J Oncol, 2002, 20(2): 291－297.

[5] Shinoura N, Ohashi M, Yoshida Y, *et al*. Adenovirus-mediated overexpression of Fas induces apoptosis of gliomas[J]. Cancer Gene Ther, 2000, 7(2): 224－232.

[6] Grobholz R, Zentgraf H, Kohrmann K U, *et al*. Bax, Bcl-2, Fas and Fas-L antigen expression in human seminoma: correlation with the apoptotic index[J]. APMIS, 2002, 110(10): 724－732.

[7] 吴阶平. 泌尿外科[M]. 济南：山东科学技术出版社，1993. 479.

[8] Mullauer L, Mosberger I, Grusch M, *et al*. Fas ligand is expressed in normal breast epithelial cells and is frequently up-regulated in breast cancer [J]. J Pathol, 2000, 190(1): 20－30.

[9] Mojtahedzadeh S, Hashimoto S, Nakashima Y, *et al*. Clinicopathologic relevance of apoptotic and proliferative factors in human lung adenocarcinoma: Fas expression correlates with the histologic subtype, but not with the degree of apoptosis[J]. Pathol Res Pract, 2002, 198(10): 645－654.

（编辑 栾 嘉）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net