

食管癌中 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖摄取和葡萄糖转运蛋白 1 表达的相关性研究

王珍芳 万卫星

【摘要】 食管癌的发生和发展涉及多个基因、分子水平的异常,是多个因素参与、共同作用的结果。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET 检测肿瘤细胞糖摄取在肿瘤诊断、分期、疗效评价、预后判断等方面的应用越来越广泛,而葡萄糖转运蛋白 1 (Glut-1) 在食管癌肿瘤细胞葡萄糖摄取和细胞增殖过程中起重要作用。

【关键词】 食管肿瘤; 氟脱氧葡萄糖 F18; 葡萄糖转运蛋白 1

Research of the relationship between expression of glucose transporter-1 and ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in esophageal cancer

WANG Zhen-fang, WAN Wei-xing

(Department of Nuclear Medicine, the Fourth People's Hospital of Wuxi, the Fourth Hospital Affiliated to Soochow University, Wuxi 214062, China)

【Abstract】 The occurrence and development of esophageal cancer is a result of many factors that effect each other, which involved disorders of multiple genes and levels of molecular. The application of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET detecting tumor cells glucose uptaked is more and more generally in the tumor diagnosis, staging, curative effect evaluation, and prognosis judgement and so on, glucose transporter-1 has an important role in the esophageal cancer cells glucose uptaked and cells proliferation process.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Fluorodeoxyglucose F18; Glucose transport protein-1

食管癌是常见的、预后较差的恶性肿瘤之一,其 5 年生存率只有 8%~20%^[1]。肿瘤发生、发展与肿瘤细胞的增殖和糖代谢水平有很大关系, ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) PET 可以检测在体肿瘤细胞糖代谢水平,对食管癌早期诊断、疗效监测和预后判断有较好的临床应用价值。食管癌肿瘤细胞增殖水平和糖代谢水平受多种因素影响,其中葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, Gluts) 中的 Glut-1 广泛存在于人体各组织中,是细胞调控糖转运的载体,在缺氧、缺血状态下均可出现高表达。本文就 Glut-1 表达与 ^{18}F -FDG 摄取在食管癌中的关系及在治疗过程和预后中的作用作一综述。

1 ^{18}F -FDG PET

恶性肿瘤的显著特点是细胞的增殖速度无法

调控,而肿瘤细胞的增殖导致其对氧及能量摄取增加,肿瘤组织可以通过提高葡萄糖的转运、加快糖酵解速度及形成肿瘤自身血管系统来代偿。 ^{18}F -FDG 是葡萄糖结构类似物,通过与葡萄糖相同的转运载体 Glut-1 转运入细胞,在胞质内经己糖激酶催化生成 6-磷酸-FDG,因其不被特异的果糖激酶识别和催化,无法生成相应的二磷酸己糖参加有氧和无氧糖代谢而“滞留”于细胞内,从而用 PET 可以准确地探测到 ^{18}F -FDG 在体内的分布情况,以反映体内的葡萄糖代谢程度。 ^{18}F -FDG 标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 是 PET 的一种半定量指标,通过 SUV 可检测 ^{18}F -FDG 摄取量。

2 Gluts 家族和功能

Gluts 是分布在细胞膜上的跨膜糖蛋白,主要介导细胞内外的葡萄糖跨膜转运,它对糖代谢的调节等功能起关键的作用。到目前为止,被鉴定的 Gluts 有 14 种,被命名为 Glut-1~Glut-14^[2-3]。所有的 Gluts 都具有 12 个跨膜节段的结构特征,均含

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.01.018

作者单位: 214062, 无锡市第四人民医院、苏州大学附属第四医院核医学科

通信作者: 万卫星 (E-mail: wwwjs@126.com)

有两个较大的环形结构,其中一个定位于第一、第二跨膜节段的细胞外区域,另一个定位于第六、第七跨膜节段的细胞内区域,其氨基末端及羧基末端均位于细胞膜的胞质面。Gluts 携带葡萄糖的跨膜生物膜转运是由交替变化的异构体决定的,当葡萄糖与 Gluts 细胞膜侧的糖结合部位结合时,可诱导 Gluts 向对立的构象异构体转化,并伴随着被携带葡萄糖的跨膜转运过程。Glut-1 是哺乳动物细胞糖跨膜转运的主要载体,能促进葡萄糖向细胞内扩散及促进细胞代谢,是已知的分布最广的转运体。Glut-1 不但参与葡萄糖跨膜转运的正常生理过程,而且在许多病理情况下出现异常,与细胞的恶性转化、增殖、侵袭能力密切相关。恶性肿瘤糖摄取量的增加,一方面由于 Glut-1 的表达量增加,另一方面可能与 Glut-1 的甲基化相关。Noto 等^[9]研究表明:甲基化的 Glut-1 对 2-脱氧葡萄糖的转运能力明显增强,提示在恶性肿瘤组织可能共同存在 Glut-1 表达量增加及发生甲基化改变,共同促进葡萄糖的吸收利用。基础研究证实,食管癌细胞膜具有高水平 Glut-1 和 Glut-3 的表达^[5]。一项应用反转录-聚合酶链反应技术研究发现,Glut-1 mRNA 在食管癌标本和正常食管黏膜中都有不同程度的表达,但肿瘤组织中的 Glut-1 mRNA 平均表达水平明显高于正常的食管黏膜^[6]。

3 食管癌组织中 Glut-1 表达与糖代谢水平 (SUV) 的关系

穆殿斌等^[7]对 56 例食管癌患者在术前行 ¹⁸F-FDG PET-CT,术后应用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法对癌组织 Glut-1 抗原表达进行检测,结果显示,Glut-1 表达越显著,癌组织中 ¹⁸F-FDG 的 SUV 越高,¹⁸F-FDG 摄取与癌组织中 Glut-1 的表达有显著相关性 ($r=0.94$, $P=0.0001$)。Mintz 等^[8]则认为,食管鳞状细胞癌的高 SUV 与 Glut-1 高表达有关,而食管腺癌对 ¹⁸F-FDG 的摄取可能由己糖磷酸激酶的活性决定的,而不是决定于 Glut-1 的表达。

Glut-1 的作用受很多因素影响,目前研究发现,缺氧诱导因子 1、血小板源性生长因子、纤维母细胞生长因子、肿瘤坏死因子 α 、部分癌基因、胰岛素、生长激素、甲状腺素、雌激素等均可提高 Glut-1 的表达^[9]。缺氧诱导因子 1 是存在于人体中

的特殊转录因子,广泛存在于各组织和肿瘤细胞中,并通过调控靶基因如 Glut-1 和 Glut-3 等转录,促进肿瘤细胞增殖及对缺氧耐受和耐药性。文献报道,缺氧诱导因子 1 与肿瘤的发生、发展密切相关,缺氧诱导因子 1 和 Glut-1 之间有相关性,肿瘤组织处于缺血缺氧状态可诱导肿瘤细胞 Glut-1 的表达,使葡萄糖大量进入肿瘤细胞,以满足其生长、代谢的需要^[10-11]。某些抑癌基因能抑制 Glut-1 的表达,降低其活性,如 p53 可下调 Glut-1 表达^[12]。

4 临床应用

4.1 在诊断和分期中的应用

肿瘤细胞在生长过程中出现能量需求和供给不足的矛盾,导致局部的微环境缺氧,为满足自身的生长需求,大部分肿瘤会采取无氧酵解以及加大葡萄糖摄取,而作为细胞摄取葡萄糖的载体蛋白 Glut-1 被大量表达。通过免疫组织化学和反转录-聚合酶链反应技术可有效检测出 Glut-1 表达,从而起到诊断作用^[13]。Younes 等^[14]在 Barrett 食管患者内镜活检标本的免疫组织化学研究中发现,食管黏膜高度化生的标本,其 Glut-1 的表达水平明显高于低度化生的标本,对有可能发生食管腺癌的 Barrett 综合征起到早期诊断的作用。Kato 等^[15]研究发现,Glut-1 表达与肿瘤大小、局部淋巴结转移、远处转移及肿瘤分级有关,肿瘤分级越高 Glut-1 表达越多。国内研究表明,Glut-1 的表达与食管癌病理分期及分化程度相关,Ⅲ~Ⅳ期食管癌组织中 Glut-1 的表达率明显高于 I~II 期,且分化程度越低,Glut-1 的表达越高;对 SUV 来说,不同分化程度及临床分期之间无统计学意义,但随着分化程度的降低及临床分期的增加,SUV 有逐渐增大的趋势^[7]。

4.2 在疗效及预后评估中的应用

食管癌患者术后疗效的判断及预后的监测一直是临床医生和患者所关注的问题,能否通过术前 SUV 预测疗效及预后,能否通过术后标本用免疫组织化学法检测 Glut-1 的表达来推断疗效和预后,成为目前关注热点。Kato 等^[11]在研究食管鳞状细胞癌 ¹⁸F-FDG 摄取与 Glut-1 表达的关系中发现,¹⁸F-FDG SUV 与 Glut-1 表达明显相关,¹⁸F-FDG 摄取低、Glut-1 低表达者较 ¹⁸F-FDG 摄取高、Glut-1 高表达者预后好。由于低氧肿瘤组织的葡萄糖代谢

和新血管形成活性增高,故含氧量低的肿瘤的预后差和对放疗不敏感。Driessen 等^[16]针对食管癌和贲门癌与放射性摄取活性相关的低氧指标 (Glut-1、Glut-3、血管内皮生长因子等) 进行相关性分析,结果表明 ¹⁸F-FDG PET 的 SUV 与 Glut-1 及血管内皮生长因子表达明显相关,提示 SUV 高和低氧指标明显表达的肿瘤患者对放射治疗不敏感和预后差。食管癌患者通常在术后 2 年内有很高的复发率,Guo 等^[17]研究证实,复发或随诊中死亡的患者 SUV 均较高,多因素生存分析表明, SUV 对食管癌患者的生存率有独立预测意义。Kato 等^[15]采用组织免疫化学方法检测 95 例食管鳞癌的 Glut-1 的表达,发现有 91 例 (95.8%) 患者的肿瘤细胞膜上有 Glut-1 染色,49 例 (51.6%) 患者阳性染色 >30%, Glut-1 表达高的患者生存期较短,提示 Glut-1 表达水平可能成为一个检测食管癌预后和肿瘤侵袭的有用指标。

van Westreenen 等^[18]的研究却表明,虽然 SUV 高的食管癌患者较 SUV 低的患者生存期短,但多因素分析显示,外科手术是预测患者存活率的惟一独立的影响因素,表明对于适合外科手术的患者, SUV 对估计其生存率没有附加的意义;但仍有必要行 PET 检查,因为高 SUV 与不能切除的晚期食管癌的预后明显相关。在一项食管癌实验中显示,有少数标本 (2/16 例) 并未出现 Glut-1 mRNA 的表达,这可能与该组织细胞中其他亚型的 Gluts 处于优势表达有关,因为不同亚型的 Gluts 虽然有相对特异的组织学分布,但同一种类型的组织细胞可以表达两种以上的亚型^[9]。

5 目前存在的问题及展望

食管癌细胞对 ¹⁸F-FDG 的摄取存在很多影响因素, ¹⁸F-FDG 的摄取不仅仅由 Glut-1 决定,代谢中关键酶己糖激酶的磷酸化活性也起到重要作用。有研究报道,一种 Glut-1、己糖激酶 I 和己糖激酶 II mRNA 低表达的 T47D (人表皮样癌细胞系) 肿瘤细胞系,其对 ¹⁸F-FDG 摄取量比另外一种 A431 (人乳腺癌细胞系) 细胞高而且速度更快,研究者认为己糖激酶的磷酸化活性是决定 ¹⁸F-FDG 摄取能力的更重要的因素^[19]。另外, PET 或 PET-CT 的仪器设备、感兴趣区选择、扫描处理方法、采集条件等的不同将会得到不同的 SUV; 免疫组织化学标本取

材的位置和评判的标准对 Glut-1 表达测定有一定的影响; 肿瘤中调节 Glut-1 的诸多因素对 Glut-1 表达的影响不容忽略。因此,目前仍需阐明葡萄糖摄取过程与 Glut-1 在肿瘤早期诊断和治疗中的潜在作用。通过利用肿瘤 Glut-1 基因高表达的特点,抑制靶点基因的转录从而抑制肿瘤的生长、用反义 DNA 或 RNA 干扰或结构失活策略抑制 Glut-1 基因活性来杀灭肿瘤细胞的基因治疗,可能成为将来肿瘤治疗研究的主要内容之一。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2004, 28(5): 364-371.
- [3] Wu X, Freeze HH. GLUT14, a duplicon of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. Genomics, 2002, 80(6): 553-557.
- [4] Noto Y, Iwazaki A, Nagao J, et al. Altered N-glycosylation of glucose transporter-1 associated with radiation -induced tumorigenesis of human cell hybrids. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 240(2): 395-398.
- [5] Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. Cancer, 2003, 97(4): 1015-1024.
- [6] 王京弟, 高辉, 刘桐林, 等. GLUT1 mRNA 在食管癌中的表达及临床意义. 中国现代医学杂志, 2002, 12(12): 30-32.
- [7] 穆殿斌, 王绍平, 杨文锋, 等. 食管癌组织中葡萄糖转运蛋白 1 表达和 Ki-67 抗原标记指数与 PET/CT 显示的 ¹⁸F-FDG 摄取水平相关. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(1): 30-33.
- [8] Mintz A, Kim SH, Alavi A, et al. A genetic model of esophageal cancer accurately portrays clinical FDG uptake[J/OL]. J Nucl Med, 2006, 47(Suppl 1): 431P[2008-04-12]. http://jnumedmtg.sninjournals.org/cgi/content/abstract/47/suppl_1/431P?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&andorexactfulltext=&andsearchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=47&firstpage=431p&resourcetype=HWCIT.
- [9] Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). Mol Membr Biol, 2001, 18(4): 247-256.
- [10] Doki Y, Takachi K, Ishikawa O, et al. Reduced tumor vessel density and high expression of glucose transporter 1 suggest tumor hypoxia of squamous cell carcinoma of the esophagus surviving after radiotherapy. Surgery, 2005, 137(5): 536-544.
- [11] Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Correlation of 18-F-

- fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation with glucose transporter (Glut-1) expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*, 2003, 23(4): 3263-3272.
- [12] Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-2633.
- [13] Ravazoula P, Batistatou A, Aletra C, et al. Immunohistochemical expression of glucose transporter Glut1 and cyclin D1 in breast carcinomas with negative lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003, 24(6): 544-546.
- [14] Younes M, Ertan A, Lechago LV, et al. Human erythrocyte glucose transporter (Glut1) is immunohistochemically detected as a late event during malignant progression in Barrett's metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6(5): 303-305.
- [15] Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Glut-1 glucose transporter expression in esophageal squamous cell carcinoma is associated with tumor aggressiveness. *Anticancer Res*, 2002, 22(5): 2635-2639.
- [16] Driessen A, Alaerts H, Riet V, et al. Correlation of positron emission tomography (PET)-avidity in esophageal and cardiac adenocarcinomas with hypoxia-related biomarkers [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (Suppl 14): 4045 [2008-04-12]. http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4045?maxtoshow=&HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&fulltext=2004%2C22%2CSuppl+14%2C4045&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT.
- [17] Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med*, 2007, 48 (8): 1251-1258.
- [18] van Westreenen HL, Plukker JT, Cobben DC, et al. Prognostic value of the standardized uptake value in esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(2): 436-440.
- [19] Aloj L, Caracó C, Jagoda E, et al. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res*, 1999, 59(18): 4709-4714.

(收稿日期: 2008-04-24)

《国际放射医学核医学杂志》第四届编辑委员会名单

顾问 (以下按姓氏汉语拼音排序)

刘树铮 王世真 吴德昌 张景源 周 前

总编辑 樊飞跃

副总编辑 (以下按姓氏汉语拼音排序)

陆 毅 苏 旭 田嘉禾

编 委 (以下按姓氏汉语拼音排序)

蔡建明	陈 跃	陈肖华	樊飞跃	冯 珏	冯彦林	高 硕	何建军
何 薇	何作祥	黄 钢	姜 炜	蒋宁一	金顺子	匡安仁	李 彪
李健丁	李 林	李林法	李全太	李诗运	李思进	李险峰	李小东
李亚明	刘建香	刘青杰	刘兴党	刘增礼	陆 毅	闵 锐	莫 逸
秦 岚	石洪成	苏 旭	粟永萍	谭 建	唐明灯	田嘉禾	童 建
涂 彧	王俊杰	王全师	王荣福	王淑侠	王 铁	王仲文	王自正
吴 华	吴翼伟	严惟力	袁卫红	袁志斌	张 宏	张永学	赵 军
赵晋华	周平坤	朱茂祥	卓维海				