

2017,17(1):29.
 [28] LIANG H Y, HUANG Z, WANG T, et al. Abdominal paracentesis drainage improves tolerance of enteral nutrition in acute pancreatitis; a randomized controlled trial [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(4): 389-395.
 [29] O'KEEFE S, ROLNIAK S, RAINA A, et al. Enteral feeding patients with gastric outlet obstruction[J]. Nutr Clin Pract. 2012, 27(1): 76-81.
 [30] NUMATA Y, ISHII K, SEKI H, et al. Perforation of abdominal esophagus following nasogastric feeding tube intubation; a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2018, 45(45): 67-71.

[31] 林妍希. ICU危重症患者留置鼻肠管的护理干预[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(6): 123-124.
 [32] BEVAN M G, ASRANI V M, BHARMAL S, et al. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis; a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Clin Nutr, 2017, 36(3): 722-729.
 [33] 陈亭, 王婷, 李清, 等. 重症急性胰腺炎患者肠内营养喂养不耐受状况及其影响因素研究[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(6): 716-720.

(收稿日期: 2018-11-26 修回日期: 2019-03-10)

• 综 述 •

葡萄糖转运蛋白-1 在肿瘤中的表达及意义*

郭 婧¹, 范宇鸿²综述, 宋立猛^{1△} 审校

(1. 内蒙古自治区人民医院影像医学科, 内蒙古呼和浩特 010017; 2. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010110; 3. 内蒙古自治区人民医院妇产科, 内蒙古呼和浩特 010017)

摘 要: 葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)是已知的分布最广的转运体,与细胞新陈代谢密切相关。当组织、细胞发生恶变时,局部组织缺血缺氧导致代谢异常,引起 GLUT-1 表达大量增高,来满足缺氧状态下肿瘤细胞的新陈代谢,为肿瘤细胞的增殖、分化提供能量。大量研究表明, GLUT-1 表达增高与各系统肿瘤发生、发展密切相关,如卵巢上皮性肿瘤、乳腺癌、肺癌、胃癌和肝癌等。本文将围绕 GLUT-1 在肿瘤细胞中的表达及临床意义进行综述。

关键词: 葡萄糖转运蛋白-1; 新陈代谢; 卵巢上皮性肿瘤; 胃癌; 乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.022 **中图法分类号:** R73.3

文章编号: 1673-4130(2019)16-2009-04 **文献标识码:** A

Expression and significance of glucose transporter-1 in tumors*

GUO Jing¹, FAN Yuhong², SONG Limeng^{1△}

(1. Department of Imaging Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China; 2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

Abstract: Glucose transporter-1 (GLUT-1) is the most widely known transporter, which is closely related to cell metabolism. When tissues and cells undergo malignant transformation, ischemia and hypoxia in local tissues lead to abnormal metabolism, which leads to a large increase in the expression of GLUT-1 to meet the metabolism of cancer cells under hypoxia and provide energy for the proliferation and differentiation of cancer cells. A large number of studies have shown that the increased expression of GLUT-1 is closely related to the occurrence and development of tumors in various systems, such as epithelial ovarian tumors, breast cancer, lung cancer, gastric cancer and liver cancer. This review will focus on the expression of GLUT-1 in cancer cells and its clinical significance.

Key words: glucose transporter-1; metabolism; ovarian epithelial tumors; gastric cancer; breast cancer

* 基金项目: 内蒙古自治区人民医院院内基金(2016088)。

△ 通信作者, E-mail: 83303529@qq.com。

本文引用格式: 郭婧, 范宇鸿, 宋立猛. 葡萄糖转运蛋白-1 在肿瘤中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 2009-2011.

葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)与细胞新陈代谢密切相关,主要参与葡萄糖跨膜转运,在肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡出现显著异常时表达增高,为缺氧环境下的肿瘤细胞提供充足能量。并且 GLUT-1 的表达与肿瘤的临床分期、分级和淋巴结转移与否密切相关,说明 GLUT-1 异常表达与肿瘤的演化及侵袭进程密切相关,本文将围绕葡萄糖转运蛋白-1 的表达与恶性肿瘤之间的关系进行以下综述。

1 葡萄糖转运蛋白-1 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及意义

来源于卵巢的恶性肿瘤是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一^[1],且不易早期诊断,70% 的患者确诊时已经是晚期。但是,若能及早发现和治疗,早期卵巢癌的 5 年生存率可达 90%。因此,早期诊断卵巢恶性肿瘤具有十分重要的临床意义。

GLUT-1 与细胞新陈代谢密切相关,主要参与葡萄糖跨膜转运,在卵巢上皮细胞的增殖、分化及凋亡出现显著异常时表达增高,为缺氧环境下的肿瘤细胞提供充足能量。此外,卵巢上皮细胞发生癌变时,癌细胞相比正常细胞,处于 DNA 复制期的细胞数增多,癌细胞无限增殖,细胞接触抑制消失最终导致供能和耗能之间的不平衡,促进 GLUT-1 在肿瘤细胞中的表达,进而有利于肿瘤细胞的生长繁殖。郭立新等^[2]研究发现 GLUT-1 在卵巢上皮恶性肿瘤中的表达明显高于良性和交界性卵巢上皮性肿瘤,差异有统计学意义。此研究表明随着癌细胞的增殖和分化,葡萄糖的摄取和利用逐渐增多,提示 GLUT-1 可能与细胞的恶变密切相关,在肿瘤的发生发展中具有重要的作用。另外,此研究还发现,GLUT-1 在卵巢恶性肿瘤中的表达量与临床分期和病理分级有关,其在中、晚期标本中的表达量高于早期,在有淋巴结转移癌组织中的表达量高于无淋巴结转移癌组织,在低分化组织中的表达量明显高于高分化者。李久现等^[3]通过研究表明,GLUT-1 与肿瘤细胞的恶性增殖、转化、侵袭等行为密切相关。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)与 GLUT-1 联合高表达与肿瘤浸润程度和肿瘤的远处转移及患者的不良预后相关,并且与肿瘤对放化疗的灵敏度有关。

2 GLUT-1 在乳腺癌中的表达及意义

乳腺癌是严重威胁女性生命和健康的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年增加的趋势^[4]。近年来其临床治疗虽然取得了良好的进展,但是患者术后复发转移的发生率仍较高,患者预后情况仍较差。因此,改善乳腺癌预后仍是目前急需解决的医学难题。

有研究表明,糖代谢可影响乳腺癌的发展和预后^[5]。GLUT-1 是与糖代谢密切相关的因子,可能与乳腺癌的发展和预后相关。缺氧是乳腺癌发生的关键微环境之一,HIF-1 α 是缺氧状态下最重要的转录

因子,通过调节细胞能量代谢、诱导新生血管生成、调控细胞凋亡等为肿瘤细胞生长及远处转移提供必要物质基础^[6]。GLUT-1 为葡萄糖转运蛋白家族成员之一,是哺乳动物细胞转运葡萄糖的重要载体,可逆浓度梯度进行葡萄糖转运进而给细胞提供能量。细胞缺血缺氧时诱导 HIF-1 α 表达增强,进而调控下游 GLUT-1 的基因转录,为癌细胞缺血缺氧环境下的增殖提供能量。GLUT-1 可在恶性肿瘤中表达,且与肿瘤的预后密切相关,因而被广泛认为是细胞恶变的早期标志物之一^[7]。有研究通过采用多阶段整群抽样的方法,表明糖代谢水平异常与恶性肿瘤发生具有相关性,并且与糖代谢异常伴发的恶性肿瘤以乳腺癌所占比例最高^[5,8-9]。

3 GLUT-1 在肺癌中的表达及意义

在我国,肺鳞癌、肺腺癌、大细胞肺癌和小细胞肺癌是最常见的几种肺癌类型,其发病率和病死率一直呈居高不下的态势。

对于正常组织细胞,在氧气充足的情况下,主要通过有氧氧化分解葡萄糖获取能量,而在缺氧时才进行糖酵解。但是,恶性肿瘤所特有的被称作瓦博格效应的代谢方式^[10],即便在有氧的条件下,依然要依赖糖酵解方式消耗葡萄糖来获取能量。因此,糖酵解增强的趋势同肿瘤细胞恶性程度呈正相关性。GLUT-1 作为细胞葡萄糖跨膜转运的主要载体,是完成瓦博格效应代谢途径的主要因子,即使在缺氧和低血糖的情况下,它依然能够使葡萄糖在细胞内保持一定的水平^[11]。孙健^[10]通过利用双标准曲线法定量检测 GLUT-1 mRNA 在支气管镜刷检细胞中良恶性组的表达情况,证实了 GLUT-1 mRNA 在恶性组表达量明显高于良性组。同时证明 GLUT-1 对肺癌的增殖、侵袭和迁移具有促进作用,对凋亡具有抑制作用。研究还发现 GLUT-1 可通过 integrin β 1/Src/FAK 信号通路调节肺癌细胞增殖、迁移及凋亡^[12-13]。YAMADA 等^[14]发现,GLUT-1 在细胞癌变早期便出现表达增高,进而说明 GLUT-1 对肿瘤早期诊断有帮助,可以作为早期诊断标志物。王苗等^[15]通过病例研究发现,GLUT-1 在肺肿瘤组织中高表达,腺癌表达率约为 58%,且 GLUT-1 阳性率与肿瘤淋巴结转移及脑转移密切相关。ZHAO 等^[16]发现,在非小细胞肺癌细胞中,通过靶向作用于 AKT1/2-葡萄糖转运体 1/己糖激酶 II,miR-124 能够抑制肿瘤细胞增殖、糖酵解和能量代谢。GLUT1 阳性表达可显著预测肺癌患者预后不良,可能是肺癌治疗策略的有用生物标志物和潜在靶点。

4 GLUT-1 在胃癌中的表达及意义

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,发病率高,早期诊断率低,基因水平的深入研究对胃癌诊断

和治疗具有重要意义。

恶性肿瘤在生长过程中,肿瘤组织的异常增殖使其所需要的营养物质和氧气供应缺乏,局部组织处于严重缺氧和能量代谢失衡状态^[17]。GLUT-1 主要分布在细胞膜上,是介导细胞膜两侧的葡萄糖转运的一种载体蛋白,可以为细胞提供葡萄糖进而满足细胞生长的基本能量供应。研究表明^[18],GLUT-1 的高表达与胃癌发病密切相关。刘艳彩等^[19]通过应用免疫组织化学方法检测胃癌组织和正常胃组织中 GLUT-1 的表达并分析得出,GLUT-1 的表达与胃癌的组织学分级、组织学类型、临床分期及淋巴结转移有关,可作为胃癌侵袭转移的生物学指标,并可成为胃癌分子靶向治疗的监测指标和临床依据。NOGUCHI 等^[20]研究表明 GLUT-1 在 80 例胃癌组织标本中的表达不仅与淋巴结的转移密切相关,还与组织浸润深度呈正相关性。近年来,GLUT-1 的表达在肿瘤进展中的作用受到越来越多的关注,以 GLUT-1 作为肿瘤早期生长监测指标将会为胃癌诊断和治疗开辟新途径。

5 GLUT-1 在肝癌中的表达及意义

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其病死率在所有恶性肿瘤中居第 2 位。且肝癌的发生、发展是一个多阶段、多因素参与的过程,包括癌基因和抑癌基因的调节失衡、碱基丢失和错配导致的蛋白表达异常等^[21]。

梁辉等^[22]研究表明,有淋巴转移的肝细胞癌组织中 GLUT-1 mRNA 表达率高于无转移的肿瘤组织;中低分化癌组织中表达率高于高分化组;与此同时,肿瘤越大,临床分期越晚,GLUT-1 mRNA 阳性表达率越高,表明 GLUT-1 mRNA 异常表达与肝癌的演化及侵袭进程密切相关,提示 GLUT1 可作为肝细胞癌恶性程度及预后的指标之一。此外^[23-24],HIF-1 α 能够在低氧状态下通过调控靶基因,参与肿瘤组织的供血、供氧、供能等新陈代谢过程和肿瘤细胞的凋亡。活化的 HIF-1 α 与 GLUT-1 5'端增强子 HIF-1 α 的 DNA 结合位点结合,形成 GLUT-1 mRNA 大量表达及其产物大量合成,诱导 GLUT-1 过度表达。周平^[25]利用 Western blot 的检测技术证实了,缺氧可以上调 HIF-1 α 和 GLUT-1 在 HepG2 细胞中的表达,使之进一步耐受缺氧,以利于肝癌细胞生长和繁殖。

6 结 论

总之,在各种肿瘤的发生发展过程中,癌细胞需要摄取大量的葡萄糖来满足它们的生物学功能和生物合成需求,从而上调葡萄糖转运蛋白的表达,特别是 GLUT-1。抑制葡萄糖摄取被认为是治疗癌症的一种新途径,新型的针对 GLUT 的有效小分子选择性 GLUT-1 抑制剂已经越来越受到人们的重视。相信在不久的将来,有关 GLUT-1 的靶向治疗药物会给

疾病的治疗带来更多的可能性,也会给受癌症困扰的患者带来更多的希望。

参考文献

- [1] 胡鹏,李菲,莫凌昭. 恶性风险指数-4 在卵巢上皮性肿瘤中的诊断价值及影响因素[J]. 新医学,2016,47(1):47-51.
- [2] 郭立新,张丽丽. B7-H4 和 GLUT-1 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2016,31(1):180-182.
- [3] 李久现,张勤华,胡欣欣,等. 增殖抑瘤方对顺铂耐药卵巢癌裸鼠耐药相关基因 HIF-1 α ,Glut1,MDR1,P-gp 表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2012,58(1):61-64.
- [4] 何慧君,欧阳翠雯. 葡萄糖转运蛋白 1 和己糖激酶- II 在乳腺癌组织中的表达及其评价患者预后的价值[J]. 中国临床研究,2017,30(6):752-755.
- [5] BI Y F, LU J L, WANG W Q, et al. Cohort profile: Risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: A longitudinal (REACTION) study[J]. J Diabetes, 2014, 6(2):147-157.
- [6] 吴红霞. Glut-1 和 IGF-1R 蛋白在乳腺浸润性癌中的表达及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(4): 329-332.
- [7] NEWMAN L A, SAHIN A A, BONDY M L, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients[J]. Cancer, 2001, 91(10):1845-1853.
- [8] 胡如英,潘劲,陆凤,等. 糖代谢水平与恶性肿瘤发病风险的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(7): 759-763.
- [9] GIOVANNUCCI E, HARLAN D M, ARCHER M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4):207-221.
- [10] 孙健. GLUT1 在肺癌细胞中过表达及对增殖,迁移及侵袭作用的研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2017.
- [11] MAKI Y, SOH J, ICHIMURA K, et al. Impact of GLUT1 and Ki-67 expression on early stage lung adenocarcinoma diagnosed according to a new international multidisciplinary classification[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1):133-140.
- [12] SZABLEWSKI L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease[J]. Inte J Cardiol, 2017, 230: 70-75.
- [13] OH S, KIM H, NAM K S, et al. Glut1 promotes cell proliferation, migration and invasion by regulating epidermal growth factor receptor and integrin signaling in triple-negative breast cancer cells[J]. BMB Rep, 2017, 50(3): 132-137.
- [14] YAMADA A, OGUCHI K, FUKUSHIMA MANA, et al. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression [J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(9):597-604.

险;(2)FAT4 蛋白的表达能够导致癌细胞错配基因修复能力下降,导致癌细胞肿瘤相关基因突变风险增强,增加相关肿瘤效应分子的激活风险。安锦丹等^[14]研究也通过免疫组织化学分析研究揭示卵巢癌病灶组织中的 YAP1 蛋白的表达情况,发现 YAP1 蛋白的表达阳性率可平均上升 28%,同时在病死率较高或者临床分期较晚的卵巢癌病灶组织中,YAP1 蛋白的表达阳性率可进一步上升。相关关系分析结果显示,YAP1 蛋白、FAT4 蛋白的表达具有一定的内在关系,二者可能相互影响,进而促进肿瘤转录基因的表达,在肿瘤细胞的生物学特征的变化方面发挥了重要的调控作用,但具体的机制仍然需要后续研究进一步证实。卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白阳性表达与肿瘤分化程度、临床分期具有关系,提示 YAP1 蛋白与卵巢癌的临床病理特征密切相关,这主要是由于 YAP1 蛋白能够影响到卵巢癌细胞的分化成熟过程,提高癌细胞对临近正常上皮组织的浸润能力;FAT4 蛋白阳性表达与卵巢癌患者的肿瘤分化程度、临床分期、发生淋巴是否结转移有关,这主要与 FAT4 蛋白能够影响到卵巢癌细胞对于淋巴结的黏附能力等有关。

综上所述,卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达上调,相互间呈正相关性,与卵巢癌的发生发展关系密切。

参考文献

- [1] KURTA M L, EDWARDS R P, MOYSICH K B, et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(36): 4102-4112.
- [2] LEE Y C, LEE C H, TSAI H P, et al. Targeting of topoisomerase I for prognoses and therapeutics of camptothecin-resistant ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132579.
- [3] 史梦婕,邵松军,李洁媚,等. Hippo 通路 with 肿瘤相关性研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(3): 361-365.
- [4] 林帅,李淑媛,王洪玲,等. YAP 蛋白核过表达与卵巢癌腹膜及淋巴结转移的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(21): 4019-4023.
- [5] 陶方方,沈敏鹤,阮善明. 卵巢癌转移相关的分子机制探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(10): 2378-2381.
- [6] 金志红,任彩萍,史彩霞,等. 卵巢癌组织 Hippo-Yes 相关蛋白表达与临床病理参数及增殖凋亡相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(2): 125-128.
- [7] KIM H S, KIM T H, CHUNG H H, et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7): 1878-1890.
- [8] BUSUTTIL R A, GEORGE J, TOTHILL R W, et al. A signature predicting poor prognosis in gastric and ovarian cancer represents a coordinated macrophage and stromal response[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2761-2772.
- [9] 黄绮丹,冯艳玲,顾海风,等. 上皮性卵巢癌转移模式相关分子初探[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 29(12): 901-904.
- [10] 陈燕,刘静,李滔,等. 卵巢癌组织中 Yes-相关蛋白和 p73 的表达及其临床意义[J]. *海南医学*, 2017, 28(10): 1560-1562.
- [11] 王清华,徐风亮,许祯杰. 卵巢癌肿瘤分子标记物联合动态监测的研究与临床应用[J]. *中国临床实用医学*, 2014, 5(4): 24-26.
- [12] XIA Y, CHANG T, WANG Y, et al. YAP promotes ovarian cancer cell tumorigenesis and is indicative of a poor prognosis for ovarian cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91770.
- [13] 李晨,吴玉梅. 卵巢癌与相关分子转移机制的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(1): 61-65.
- [14] 安锦丹,王洪伟,魏宝霞,等. 卵巢癌组织中 YAP、P73 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(27): 15-17.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-28)

(上接第 2011 页)

- [15] 王苗,王玮,胡牧,等. 缺氧诱导因子 1 α 和葡萄糖转运蛋白 1 在肺腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(7): 447-452.
- [16] ZHAO X, LU C, CHU W, et al. MicroRNA-124 suppresses proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer cells by targeting AKT-GLUT1/HK II [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317706215.
- [17] 刘焱伟. HIF-1 α 、GLUT1 在胃癌中的表达及临床意义[D]. 贵阳:贵阳医学院, 2014.
- [18] SCHEEPERS A, JOOST H G, SCHURMANN A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: Molecular basis of normal and aberrant function[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28(5): 364-371.
- [19] 刘艳彩,刘学刚,赵岭岭,等. 胃癌中葡萄糖转运蛋白 1, 缺氧诱导因子-1 α 的表达及临床意义[J]. *医学信息*, 2016, 29(28): 61-62.
- [20] NOGUCHI Y, MARAT D, SAITO A, et al. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors [J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(28): 2683-2689.
- [21] 胡志超,金浩生,林叶,等. Ki67 和 Glut1 在肝细胞癌中的表达及预后意义[J]. *肝脏*, 2015, 17(5): 393-395.
- [22] 梁辉,姬宏斌,马力群,等. 缺氧诱导因子 1 α 与葡萄糖转运蛋白 1 在肝细胞癌中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(1): 27-30.
- [23] HAYASHI M, SAKATA M, TAKEDA T, et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1 alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells[J]. *J Endocrinol*, 2004, 183(1): 145-154.
- [24] VAUPEL P, MAYER A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2): 225-239.
- [25] 周平. HIF-1 α 与 Glut1 在肝癌和胰腺导管癌中的表达丰度比较及其意义分析[D]. 上海:复旦大学, 2012.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-03-12)