

· 临床研究 ·

Glut-1、Glut-3在NSCLC和肺良性病变中的表达及其与FDG摄取的关系

吴涛 潘铁成 郑智 陈涛 潘友民

【摘要】背景与目的 葡萄糖转运蛋白是介导细胞葡萄糖摄取的主要载体。Glut-1、Glut-3的表达与组织的¹⁸F-2-脱氧葡萄糖(FDG)摄取有密切关系。本研究探讨NSCLC和肺良性病变中葡萄糖转运蛋白-1、3(Glut-1、Glut-3)的表达及其与FDG摄取之间的关系。方法 84例非小细胞肺癌(NSCLC)患者及24例肺良性病变患者术前行PET/CT检查,检测Glut-1、Glut-3的表达,并作相关分析。结果 84例NSCLC患者PET/CT检查平均SUV(SUV_{ave})值为3.6-13.2,平均7.8±3.0。24例肺良性病变患者PET/CT检查SUV_{ave}值为1.2-9.2,平均3.2±1.9。84例NSCLC患者Glut-1、Glut-3染色总分平均值分别为4.4±1.3和2.6±1.9。24例肺良性病变患者Glut-1、Glut-3染色总分平均值分别为0.9±0.9和1.2±1.4。NSCLC Glut-1、Glut-3的表达均较肺良性病变高($P<0.01$)。NSCLC中Glut-1的表达与FDG摄取呈正相关($r=0.78, P<0.01$)。肺良性病变中Glut-3的表达与FDG摄取呈正相关($r=0.45, P=0.03$)。结论 NSCLC和肺良性病变中均有Glut-1、Glut-3的过度表达。Glut-1表达可能与NSCLC中FDG摄取有关;Glut-3表达可能与肺良性病变FDG摄取有关。

【关键词】 肺肿瘤 肺良性病变 葡萄糖转运蛋白-1 葡萄糖转运蛋白-3 ¹⁸F-2-脱氧葡萄糖

【中图分类号】 R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2008.04.009

Relationship between Glut-1, Glut-3 expression and fluorodeoxyglucose uptake in NSCLC and benign pulmonary lesion

WU Tao, PAN Tiecheng, ZHENG Zhi, CHEN Tao, PAN Youmin

Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei, Wuhan 430030, China

Corresponding author: PAN Tiecheng, E-mail: TCPan1953@yahoo.com.cn

【Abstract】 Background and objective It has been known that facilitative glucose transporter (GLUT) is the main carrier which intervenes the glucose uptake of cell. The expression of Glut-1, Glut-3 has close relationship with the uptake of ¹⁸Fluoro-2-deoxyglucose (FDG). The aim of this study is to discuss the relationship between expression of glucose transporter-1, 3 (Glut-1, Glut-3) and FDG uptake in NSCLC and benign pulmonary lesion. **Methods** Eighty-four NSCLC patients and twenty-four benign pulmonary lesion patients received PET/CT scan before operation. The expression of Glut-1, Glut-3 was detected by immunohistochemistry. The relationship among these factors was investigated. **Results** The range of average SUV (SUV_{ave}) of the eighty-four patients was 3.6-13.2, and the average value was 7.8 ± 3.0. The range of average SUV (SUV_{ave}) of the twenty-four patients was 1.2-9.2, and the average value was 3.2 ± 1.9. In NSCLC tissues, the average immunohistochemical staining intensity of Glut-1, Glut-3 was 4.4 ± 1.3 and 2.6 ± 1.9, respectively. In benign pulmonary lesion, the average immunohistochemical staining intensity of Glut-1, Glut-3 was 0.9 ± 0.9 and 1.2 ± 1.4, respectively. Both of the Glut-1 and the Glut-3 expression levels were significantly higher in NSCLC than those in benign pulmonary lesion ($P<0.01$). Glut-1 expression was positively correlated to SUV_{ave} ($r=0.78, P<0.01$) in NSCLC patients. Glut-3 expression was positively correlated to SUV_{ave} ($r=0.45, P=0.03$) in benign pulmonary lesion patients. **Conclusion** The results show Glut-1 and Glut-3 express not only in NSCLC but also in benign pulmonary lesion. Glut-1 play an important role in FDG uptake in NSCLC. Glut-3 play an important role in FDG uptake in benign pulmonary lesion.

【Key words】 Lung neoplasms Benign pulmonary lesion Facilitative glucose transporter-1 Facilitative glucose transporter-3 Fluoro-2-deoxyglucose

目前¹⁸F-2-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)已经广泛的用于肺部良恶性病变的鉴别及肺癌的分期。其应用基理是大部分肿瘤葡萄糖代谢加快,导致FDG在肿瘤组织中的聚集,但最近的一些研究显示不但在肿瘤组织中甚至炎症组织也可有FDG的聚集^[1],所以研究组织摄取FDG的机制显得十分重要。

FDG借助葡萄糖转运蛋白(facilitative glucose transporter, Glut)迅速通过细胞膜转入细胞质,然后被己糖激酶磷酸化,最后以6-磷酸-FDG的形式滞留在细胞内。所以FDG的摄取取决于细胞膜葡萄糖转运的速率,己糖激酶的活性及去磷酸化的快慢。有关肺恶性肿瘤中Glut的表达及其与FDG摄取相关性的研究很多,肺恶性肿瘤中Glut-1、3的高表达被认为与FDG的高摄取有关^[2],然而我们对肺良性病变如结核瘤,炎性假瘤等FDG摄取的影响因素所知甚少。目前所知,肺良性病变中Glut-1、Glut-3的表达及其与FDG摄取相关性的研究尚未见报道。本实验的目的在于研究肺良性病变中Glut-1、Glut-3的表达及其与FDG摄取的关系,并同肺恶性病变相比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2004年-2007年84例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者(腺癌52例,鳞癌32例)及24例肺良性病变患者(结核瘤19例,炎性假瘤4例,机化肺炎1例)在我院行全身PET/CT检查并接受手术治疗,全组108例患者中男性69例,女性39例,年龄30岁-76岁,平均年龄(54.0±16.3)岁。手术前未做任何治疗。

1.2 PET/CT显像方法 患者行PET/CT检查前均禁食6 h以上,血糖控制在7.0 mmol/L以内,静脉注射显像剂¹⁸F-FDG,平静休息1 h后行全身PET及CT断层显像。PET/CT检查采用GE discovery LS型PET/CT一体机,扫描层厚5 mm,采集完后采用有序子集最大期望值法,利用CT透射扫描数据对PET图像进行衰减校正,把校正后的PET图像与CT图像进行横断位、矢状位及冠状位融合,测量病灶的大小、平均标准化摄取值(SUV_{ave})。

1.3 Glut-1、Glut-3表达的检测 Glut-1、Glut-3表达的测定采用免疫组化方法。标本经甲醛液固定,分别取材肺癌组织,肺良性病变组织与正常支气管肺组织石蜡包埋,切片厚4 μm。应用标准链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶亲和(SP)免疫组化方法染色。单克隆兔抗人Glut-1、Glut-3抗体(武汉博士德生物工程有限公司提供),工作浓度1:400,SP染色试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品。已知

Glut-1、Glut-3染色阳性标本为阳性对照,不加单克隆兔抗人Glut-1、Glut-3抗体(PBS代替)的染色组为阴性对照。

Glut-1、Glut-3表达结果判断:以细胞膜或细胞浆出现黄色颗粒为阳性,高倍镜下(×400)每张切片随机选择5个视野,每个视野计数200个细胞,共计1000个,计算每张切片阳性细胞百分率。阳性细胞率<1%为0分,1%-10%为1分,11%-50%为2分,51%-80%为3分,>80%为4分。染色强度记分为无色记0分,淡黄色记1分,棕黄色记2分,棕褐色记3分。两项分值相加总和(染色总分)为最终结果:0-1分(-),2-3分(+),4-5分(++),6-7分(+++)。染色总分2分及以上判断为阳性。表达按(-)-(++)程度计算。

1.4 统计学方法 计量资料之间比较采用*t*检验,不同指标之间的相关分析采用Spearman等级相关分析,*P*<0.05表示显著性差异。统计软件为SAS8.1。

2 结果

2.1 PET/CT检查结果 84例NSCLC患者PET/CT中肿瘤均显影,肿瘤最大直径Dmax 1.3 cm-5.5 cm,平均(3.3±1.4) cm, SUV_{ave}值3.6-13.2,平均(7.8±3.0)。24例肺良性病变,病灶直径1.2 cm-7.0 cm,平均(3.1±2.3) cm, SUV_{ave}值1.2-9.2,平均(3.2±1.9)。肿瘤组织SUV_{ave}值高于良性病变(*P*<0.01),见表1。

2.2 Glut-1、Glut-3蛋白的表达 见图2, Glut-1蛋白的表达:84例NSCLC患者肿瘤组织Glut-1染色,染色总分0-7分,平均(4.4±1.3)分,其中0-1分4例,2-3分16例,4-5分48例,6-7分16例。病理类型与Glut-1蛋白的表达无相关性(*r*=-0.39, *P*=0.08)。24例良性病变组织Glut-1染色,染色总分0-3分,平均(0.9±0.9)分,其中0-1分18例,2-3分6例。肿瘤组织中Glut-1的表达高于良性病变(*P*<0.01),见表1。Glut-3蛋白的表达:84例NSCLC患者肿瘤组织Glut-3染色,染色总分0-7分,平均(2.6±1.9)分,其中0-1分25例,2-3分31例,4-5分22例,6-7分6例。病理类型与Glut-3蛋白的表达无相关性(*r*=0.26, *P*=0.25)。24例良性病变组织Glut-3染色,染色总分0-4分,平均(1.2±1.4)分,其中0-1分14例,2-3分8例,4分2例。肿瘤组织中Glut-3的表达高于良性病变(*P*<0.01),见表1。肺良恶性病变中Glut-1、Glut-3蛋白表达均无相关性(*r*=0.00, *P*=0.99)。

2.3 FDG摄取与Glut-1、Glut-3蛋白表达的关系 84例NSCLC患者Glut-1蛋白表达与SUV_{ave}值之间呈正相关(*r*=0.78, *P*<0.01),见图2。Glut-3蛋白表达与SUV_{ave}值之间无相关性(*r*=0.03, *P*=0.77)。24例良性病变患者Glut-3蛋白表达与SUV_{ave}值之间呈正相关(*r*=0.45, *P*=0.03),见图3。Glut-1蛋白表达与SUV_{ave}值之间无相关性(*r*=0.21, *P*=0.33)。

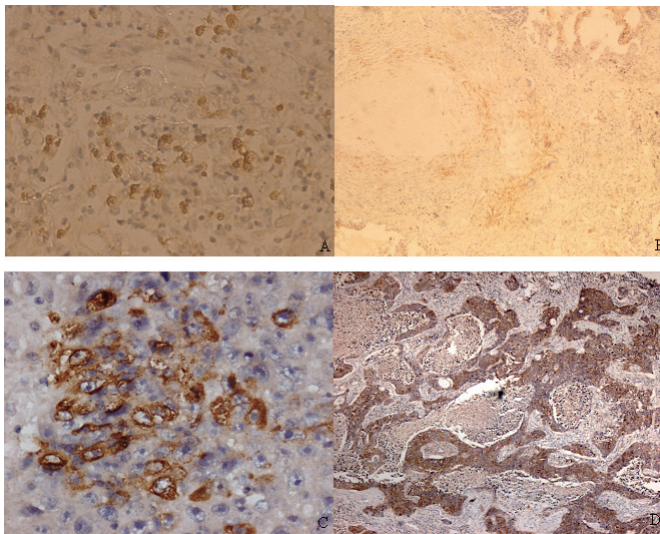


图1 Glut-1、Glut-3在良性组织和NSCLC组织中的表达

A: 良性病变中Glut1的表达; B: 良性病变中Glut3的表达;
C: NSCLC 中Glut1的表达; D: NSCLC 中Glut3的表达

Fig 1 The expression of Glut-1, Glut-3 protein in benign pulmonary lesion and NSCLC

A: The expression of Glut-1 protein in benign pulmonary lesion;
B: The expression of Glut-3 protein in benign pulmonary lesion;
C: The expression of Glut-1 protein in NSCLC;
D: The expression of Glut-3 protein in NSCLC

表1 肺良恶性病变中SUV_{ave}值, Glut-1与Glut-3的比较

Tab 1 Comparison of SUV_{ave} and the expression of Glut-1, 3 protein between benign pulmonary lesion and NSCLC

	SUV _{ave}	Glut-1	Glut-3
Benign pulmonary lesions	3.2±1.9	0.9±0.9	1.2±1.4
NSCLC	7.8±3.0	4.4±1.3	2.6±1.9
P	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

体外及活体试验已经证实恶性肿瘤的葡萄糖代谢较正常组织高。PET利用葡萄糖的类似物F-2-脱氧-D-葡萄糖作底物, ¹⁸氟作为示踪剂, 进入细胞膜后被己糖激酶磷酸化成6-磷酸-FDG既不能继续进行代谢也不能转运出细胞外, 从而受滞于细胞内而达到显像目的。本研究84例NSCLC患者PET/CT中肿瘤均显影, SUV_{ave}值3.6-13.2, 平均(7.8±3.0)。24例肺良性病变SUV_{ave}值1.2-9.2, 平均(3.2±1.9)。肿瘤组织中FDG值要比良性病变中高, 二者比较具有显著性差异。说明PET用于鉴别肺良恶性病变还是具有相当的准确性和临床参考价值。

在研究葡萄糖代谢的过程中人们发现葡萄糖进入细胞需要通过细胞膜表面的Glut进行转运。同样, FDG进入细胞内也需要Glut进行转运。目前已知的Glut有14种。

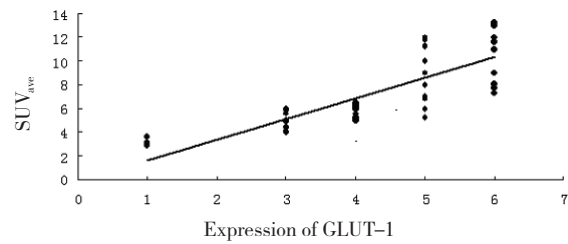


图2 84例NSCLC患者Glut-1染色总分与SUV_{ave}值散点图

Fig 2 The relationship between the expression of Glut-1 protein and SUV_{ave} in NSCLC patients

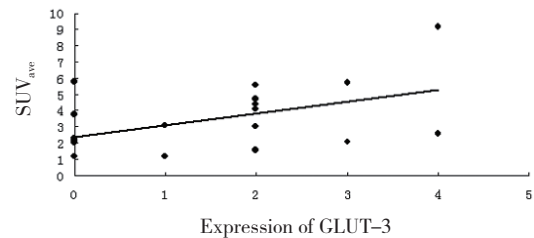


图3 24例良性病变患者Glut-3染色总分与SUV_{ave}值散点图

Fig 3 The relationship between the expression of Glut-3 protein and SUV_{ave} in benign pulmonary lesion patients

正常生理条件下, Glut-1、3与葡萄糖有较高的亲和性, 在对能量需求高的细胞中起重要作用。我们的研究数据显示NSCLC患者Glut-1、3的表达均比肺良性病变患者要高 ($P<0.01$)。恶性肿瘤细胞相对良性细胞而言其生长速度更快, 需要的氧气和葡萄糖也更多。恶性肿瘤细胞内乳酸脱氢酶, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶, 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶含量增加, 无氧糖酵解, 磷酸戊糖途径增多, 导致进入线粒体的丙酮酸数量减少, 使有氧条件下的三羧酸循环和ATP生成效率降低。ATP生成效率降低和肿瘤细胞对能量的高要求, 进一步促使恶性肿瘤细胞对葡萄糖的摄取增加。Glut-1、3过度表达有助于转运更多的葡萄糖进入细胞内以满足其高代谢和快速生长的需要。

国内外已有大量研究提示Glut-1、3的表达与组织FDG摄取密切相关^[2,3]。我们的实验结果显示NSCLC患者中Glut-1的表达与FDG摄取呈正相关, 肺良性病变患者Glut-3蛋白表达与FDG摄取均呈正相关。Mochizuki^[4]等用大鼠肿瘤和炎症损伤模型来比较在炎症损伤及肿瘤中Glut亚型的表达, 结果表明肿瘤和炎症组织均高表达Glut-1和Glut-3, 但Glut-1在肿瘤中的表达明显高于炎症组织 ($P<0.0001$)。也有人^[5]等通过检测CPH54a, CPH54b肺癌癌株Glut的表达及其对FDG的摄取发现: 两者的Glut-3表达基本相同, CPH54b癌株Glut-1的表达远较CPH54a要高, 其摄取的FDG也明显比后者多。这说明可能Glut-1、3都参与肺良恶性病变中FDG的摄取, Glut-1是FDG进入肺癌细胞的主要途径, Glut-3可能在肺良性病变摄取FDG过程中

起关键作用。因此我们推测良、恶性病变是通过不同途径激活不同的Glut表达来加快葡萄糖代谢。这将为以后鉴别肺良恶性病变,肺癌的治疗等提供理论依据。

现在FDG PET已经广泛的用于肿瘤的分期,及良恶性病变的鉴别,然而其应用的最大问题仍然是假阳性和假阴性的问题。我们之前也做过相关研究发现:肺部肉芽肿性炎症的PET容易产生假阳性结果^[6]。2001年JAMA 上的一篇Meta 分析中,作者收集了40 篇有关FDG- PET 鉴别肺部良恶性病变的研究,共1 474个肺部病灶,假阳性例数共达91例,假阳性率为6%^[7]。这些良性病变出现FDG 高摄取的机制主要是:①良性病变中广泛浸润的白细胞能量代谢来自糖酵解,其FDG摄取较有氧代谢组织增多;②良性病变中白细胞在炎症刺激下活化,对能量需求剧增,迅速增生的病原体可能也有较高的能量代谢^[8]。有人^[9,10]用放射自显影技术研究动物炎症模型中FDG的摄取发现FDG在脓肿坏死周围,巨噬细胞浸润区有明显的聚集。我们用显微镜观察切片时发现Glut-1、3都是在良性病变中白细胞浸润的部位表达。从这些报道和我们的实验结果来推测良性病变中的白细胞可能就是表达Glut-1、3和摄取FDG的细胞。

组织摄取的FDG在己糖激酶的作用下转化为6-磷酸-FDG。己糖激酶的活性可能影响到FDG在组织中的蓄积。Mamede M^[11]等发现FDG的摄取与Glut-1表达及己糖激酶的活性均有关。而且在某些肿瘤中(如乳腺癌)己糖激酶甚至是影响FDG摄取的限速因素。由此可见己糖激酶的表达同样是肺良恶性病变摄取FDG的影响因素之一。

参 考 文 献

- 1 Chang CH, Wang HE, Wu SY, et al. Comparative evaluation of FET and FDG for differentiating lung carcinoma from inflammation in mice. *Anticancer Res*, 2006, 26(2): 917-925.
- 2 Ai B, Pan TC, Zheng Z. The relationship of expression of GLUT-1,

- HIF-1 and the uptake of FDG in non-small lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2007, 10(6): 508-512. [艾波, 潘铁成, 郑智. NSCLC中Glut-1 HIF-1的表达及FDG摄取的相关性研究. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(6): 508-512.]
- 3 De Geus-Oei LF, Van Krieken JH, Aliredjo RP. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2007, 55(1): 79-87.
- 4 Takafumi Mochizuki, Eriko Tsukamoto, Yuji Kuge, et al. FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models. *J Nucl Med*, 2001, 4(2): 1551-1555.
- 5 Minna W.B.pedersen, Eva L.Lund, et al. Coregulation of Glucose Uptake and Vascular Endothelial Growth Factor in Two Small-cell Lung Cancer Sublines *in vivo* and *in vitro*. *Neoplasia*, 2001, 3(1): 80-87.
- 6 Li J, Zheng Z, Pan TC. Characteristic features of PET/CT in granuloma of the lung. *China Journal of Modern Medicine*, 2007, 17(13): 1649-1655. [李军, 郑智, 潘铁成. 肺部肉芽肿性炎症的PET/CT 特点. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(13): 1649-1655.]
- 7 Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*, 2001, 285(7): 936-937.
- 8 Tian JH. *ATLAS of positron emission tomography*. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2002. 277-290. [田嘉禾. 正电子发射断层显像(PET) 图谱. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 277-290.]
- 9 Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, et al. Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental soft-tissue abscesses in rats. *Radiology*, 2002, 223(2): 446-451.
- 10 Jan Thieß Deichen, Olaf Prante, Michaela Gack, et al. Uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages *in vitro*. *Eur J Nucl Med*, 2003, 30(1): 267-273.
- 11 Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia*, 2005, 7(4): 369-379.

(收稿: 2008-05-28 修回: 2008-06-22)

(本文编辑 南娟)

· 会议消息 ·

第100届美国癌症研究协会年会 (AACR2009)

相关科室: 肿瘤科
 所属类型: 国际会议
 会议日期: 2009-4-18至2009-4-22
 举办地点: 美国 科罗拉多州 丹佛市
 网 址: <http://www.aacr.org>

美国癌症研究协会 (AACR) 2009年会将于2009年4月18日-22日在美国科罗拉多州丹佛市举行。

本次年会将有近两万名与会者在此聚集进行讨论,并听取有关癌症基础研究、临床研究和可转化性研究方面的新发现或重大发现的报告。各种科学讲座、专题研究会、交流会和教育会议将贯穿整个会议过程。