

葡萄糖转运蛋白-1 在人肝细胞癌中的表达及临床意义

卢贤映^{1,2}, 高 群², 吴文涌¹

摘要 应用免疫组织化学技术检测 100 例人肝细胞癌(HCC)肿瘤组织和相应癌旁非肿瘤组织中葡萄糖转运蛋白-1(GLUT1)的表达情况。GLUT1 在 HCC 肿瘤组织和癌旁非肿瘤组织中阳性表达率分别为 83.0% 和 65.0%, 两者之间差异具有统计学意义($P < 0.01$); HCC 肿瘤组织 GLUT1 表达与肿瘤大小、临床 TNM 分期均呈显著正相关($P < 0.05$), 与患者的总生存率和无复发生存率均呈显著负相关($P < 0.01$)。

关键词 肝细胞癌; GLUT1; 免疫组织化学

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)08-1174-03

肝癌是我国常见的一种恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居世界首位^[1]。肿瘤细胞必须依赖于宿主间质细胞的支持才能够无限增殖并形成肿瘤,其增殖过程中所需的能量决定其生长速度,葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter 1, GLUT1)是细胞内糖转运和代谢的关键限速因子,在维持细胞生理状态有着重要作用。近来研究^[2-3]显示:GLUT1 在多种恶性肿瘤中高表达,与细胞恶性转化、生长和侵袭有着密切关系。本研究应用免疫组织化学技术检测肝细胞肝癌(hepatic cell carcinoma, HCC)肿瘤组织及癌旁非肿瘤组织中 GLUT1 的表达状况,分析其与患者临床病理特征和预后的关系,探讨其在 HCC 预后评估中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2004 年 1 月~2007 年 8 月安

2014-02-17 接收

基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2011Z211);
安徽省自然科学基金项目(编号:1208085MH169);国家
自然科学基金青年基金培育计划项目(编号:2009KJ05)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院普通外科,合肥 230022

²安徽省儿童医院普外一科,合肥 230051

作者简介:卢贤映,男,主治医师;

吴文涌,男,副主任医师,博士,责任作者, E-mail: hfw-
wy2006@126.com

徽医科大学第一附属医院病理科共接收 HCC 病例 100 例,男 84 例,女 16 例,年龄 33~72(51.0 ± 2.8)岁。所有患者术前未做化疗、免疫或放射治疗。HCC 患者均有详细生存资料,包括术后总生存期和术后无复发生存期。另收集每例样本中距离肿瘤组织边缘 2 cm 以外处非肿瘤性肝组织。所有组织样本均以 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,行 HE 染色,组织病理学证实诊断。

1.2 试剂与方法 浓缩型鼠抗人 GLUT1 单克隆抗体购于美国 Santa Cruz 公司,工作浓度 1:100;通用型 Envision 两步法免疫组织化学试剂盒及 DAB 显色剂均购自福州迈新公司;免疫组织化学操作步骤按说明书染色进行。以 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判定 GLUT1 染色结果判断以细胞质或细胞膜出现明显的黄色或棕黄色颗粒视为阳性着色。阳性判定标准按照文献^[4]报道,每个样本随机计数五个高倍视野($\times 400$)的阳性细胞数,取其平均值代表每个高倍镜视野下 GLUT1 细胞数,其中 $\geq 1\%$ 的细胞着色视为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件进行分析。定性资料比较采用 χ^2 检验,生存率的组间比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线法及 Log-Rank 检验。

2 结果

2.1 GLUT1 的表达及分布 GLUT1 主要表达于正常肝细胞和肿瘤细胞,定位于细胞质和(或)细胞膜。肝癌细胞一般呈高表达,而癌旁肝细胞表达较弱,见图 1。100 例 HCC 肿瘤组织中 GLUT1 阳性表达率为 83.0%, 100 例癌旁非肿瘤组织中 GLUT1 阳性表达率为 65.0%, 两者之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 GLUT1 蛋白表达与 HCC 临床病理特征的关系 HCC 组织 GLUT1 蛋白的表达与肿块大小、肿瘤 TNM 分期均呈显著正相关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别、组织学分级、HBsAg 感染和肝硬化状况均无显著相关性($P > 0.05$)。见表 1。

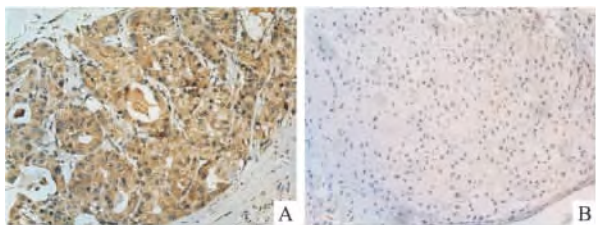


图1 肝细胞癌和癌旁非肿瘤组织细胞中 GLUT1 的表达 ×200

A:肝细胞癌;B:癌旁非肿瘤组织

表1 肝细胞癌组织中 GLUT1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系 [n(%)]

临床病理特征	n	GLUT1 表达	P 值
年龄(岁)			
≤55	54	32 (59.3)	0.543
>55	36	19 (52.8)	
性别			
男	84	55 (65.5)	0.819
女	16	10 (62.57)	
肝硬化			
有	89	57 (64.0)	0.569
无	11	8 (72.7)	
HBsAg			
阳性	81	54 (66.7)	0.471
阴性	19	11 (57.9)	
肿瘤大小 (cm)			
<5	30	15 (50.0)	0.040
≥5	70	50 (71.4)	
组织学分级			
I	5	4 (80.0)	0.693
II	91	58 (63.7)	
III	4	3 (75.0)	
临床分期			
I ~ II	73	42 (57.5)	0.010
III ~ IV	27	23 (85.2)	

上述表中并未用相关分析,而是 χ^2 检验

2.3 GLUT1 表达与肝细胞癌患者预后关系 采用 Kaplan-Meier 曲线法和 Log-Rank 检验对 GLUT1 表达与肝细胞癌患者总生存率(overall survival, OS)和无复发生存率(recurrence free survival, RFS)关系进行单因素生存分析,结果显示:HCC 患者中 GLUT1 阳性表达者 OS 显著低于阴性表达患者($P = 0.002$)。同时 GLUT1 阳性表达患者 RFS 也显著低于阴性表达患者($P = 0.001$)。见图 2。

3 讨论

恶性肿瘤的一个重要特点就是相当于正常细胞显著增高的糖代谢率,肿瘤细胞通过自身调节机制以满足其快速生长需要。目前研究^[8]显示,恶性肿

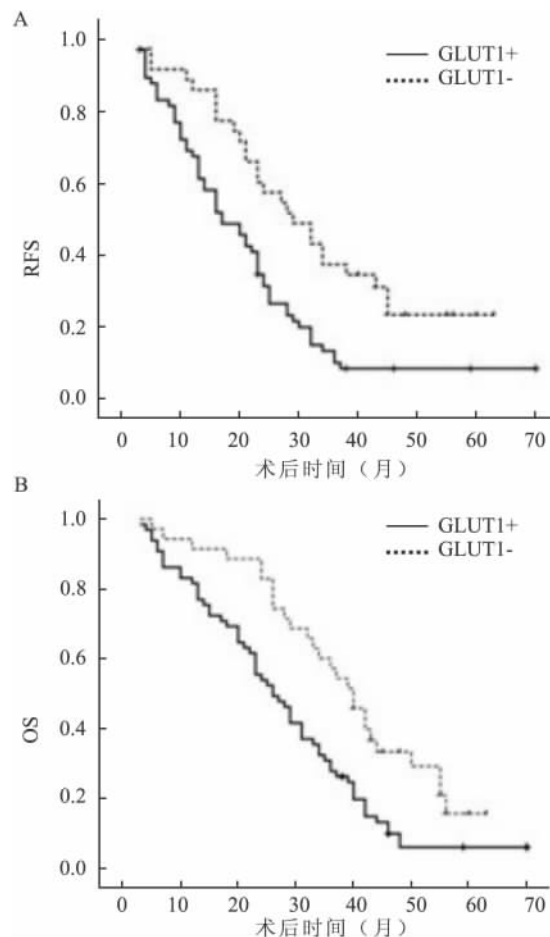


图2 GLUT1 表达与肝细胞癌患者 OS 和 RFS 的关系

A:GLUT1 表达与肝细胞癌患者 RFS 的关系;B:GLUT1 表达与肝细胞癌患者 OS 的关系

瘤细胞 GLUT1 的高表达可能是肿瘤糖代谢率增高的机制之一。GLUT1 是葡萄糖转运蛋白家族重要成员之一,在细胞转运葡萄糖跨膜进入细胞的过程中发挥重要作用。

本研究显示:GLUT1 在 HCC 肿瘤组织中普遍表达,并且表达率和强度显著高于癌旁非肿瘤性肝组织。Wang et al^[9] 在子宫内膜病变中研究发现,子宫内膜癌中 GLUT1 普遍高表达,子宫内膜非典型增生病变则低表达,而正常子宫内膜组织无表达,提示 GLUT1 的高表达可能是细胞恶性转化的一个重要标志。本研究进一步显示:HCC 肿瘤组织 GLUT1 表达与肿瘤大小、临床 TNM 分期均呈显著正相关,与患者的 OS 和 RFS 均呈显著负相关。Kang et al^[10] 使用免疫组织化学技术检测了乳腺癌组织中 GLUT1 的表达,结果发现乳腺癌 GLUT1 表达与肿瘤组织学分级呈显著正相关,并且与患者 RFS 和 OS

呈显著负相关,提示其是乳腺癌预后不良的一个标志物。Amann et al^[1] 使用免疫组织化学技术检测了 152 例 HCC 病例的 GLUT1 表达,结果发现 GLUT1 表达与肿瘤细胞增殖指数、临床分期和肿瘤组织学分级呈正相关,并且下调 GLUT1 表达可以显著降低 HCC 细胞株的侵袭和迁移能力,提示 GLUT1 可能参与了 HCC 的恶性演进过程。张鹏飞等^[8] 研究还发现:胃癌 GLUT1 阳性表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和临床分期显著相关,提示 GLUT1 可能也参与了胃癌细胞的侵袭转移。

综上所述, GLUT1 在 HCC 肿瘤组织中高表达,并且与肿瘤临床进展密切相关,是 HCC 患者预后不良的潜在标志物。随着对 GLUT1 研究的深入,以其为靶点的治疗可能成为恶性肿瘤综合治疗和预防的手段之一。

参考文献

- [1] El-Serag H B, Rudolph K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7):2557-76.
- [2] Ramani P, Headford A, May M T. GLUT1 protein expression correlates with unfavourable histologic category and high risk in patients with neuroblastic tumours [J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(2):203-9.
- [3] Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, et al. Prognostic significance of glucose transporter-1 (GLUT1) gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy [J]. *Surg Today*, 2012, 42(5):460-9.
- [4] Cooper R, Sarioglu S, Sokmen S, et al. Glucose transporter-1 (Glut1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(5):870-6.
- [5] Wang B Y, Kalir T, Sabo E, et al. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplasia, and malignant endometrial epithelia [J]. *Cancer*, 2000, 88(12):2774-81.
- [6] Kang S S, Chun Y K, Hur M H, et al. Clinical significance of glucose transporter 1 (GLUT1) expression in human breast carcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(10):1123-8.
- [7] Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4):1544-52.
- [8] 张鹏飞, 吴继锋, 张红, 等. 胃癌中 HIF-1、VEGF 及 Glut1 的表达 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(1):86-9.

Expression of GLUT1 in hepatocellular carcinoma and its clinicopathologic significance

Lu Xianying^{1,2}, Gao Qun², Wu Wenyong¹

(¹Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Pediatric Surgery, The Children's Hospital of Anhui Province, Hefei 230051)

Abstract The expression of glucose transporter 1 (GLUT1) was examined in 100 cases of hepatocellular carcinoma (HCC) and 100 cases of non-tumor hepatic tissues by immunohistochemical method. The positive rates of GLUT1 in HCC were significantly higher than that in the non-tumor hepatic tissues (83.0% and 65.0%, $P < 0.01$). The expression of GLUT1 was significantly correlated to tumor size and TNM staging ($P < 0.05$) and patient relapse-free and overall survival ($P < 0.01$).

Key words hepatic cell carcinoma; GLUT1; immunohistochemical method