

葡萄糖转运蛋白及其与口腔鳞状细胞癌的关系

江寰综述 林志勇审校

(山东大学附属省立医院口腔科 济南 250012)

[摘要] 葡萄糖转运蛋白(GLUT)是一组位于哺乳动物细胞膜上的非能量依赖性转运蛋白,是负责将葡萄糖向细胞内转运的主要载体。据报道, GLUT 在多种恶性肿瘤组织中表达异常,且其表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。GLUT 有可能为口腔鳞状细胞癌的早期诊断及治疗提供一条新思路。本文就 GLUT 与口腔鳞状细胞癌的相关性研究进展作一综述。

[关键词] 葡萄糖转运蛋白; 口腔鳞状细胞癌; 预后

[中图分类号] R 782 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.032

Glucose transporters and their relationships with oral squamous cell carcinoma Jiang Huan, Lin Zhiyong.
(Dept. of Stomatology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China)

[Abstract] Glucose transporter(GLUT)s are a group of non energy dependent transport proteins in mammals' cell membrane, which are the main carriers responsible for transporting glucose into cells. Abnormal GLUTs' expressions have been reported in many human cancers, and the positive staining of GLUTs is closely related to the genesis, development and prognosis of tumor. GLUTs may be used to develop a new method for early diagnosis and treatment of oral squamous cell carcinoma. This article reviews the research progress on relationships of GLUTs and oral squamous cell carcinoma.

[Key words] glucose transporter; oral squamous cell carcinoma; prognosis

口腔恶性肿瘤发病率及死亡率均较高,是一种严重危害人类健康的疾病,其中,口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)占口腔恶性肿瘤的 80%以上。肿瘤细胞迅速增殖是恶性肿瘤的特点,与正常组织相比,恶变组织的葡萄糖需求量明显增加,以此来满足其增殖的能量需求。葡萄糖进入细胞内代谢时,首先需要通过细胞膜上的载体进行转运,葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)为介导细胞摄取葡萄糖的主要载体。研究表明, GLUT 在多种肿瘤组织中异常表达,且其异常表达还可较为客观地评价肿瘤进展、分化以及患者的预后情况。本文将就 GLUT 与 OSCC 的相关性研究进展作一综述。

1 结构及分布

到目前为止,已有 14 种 GLUT 被发现,分别为 GLUT-1~12、H⁺- 依赖性肌醇转运体(H⁺- de-

pendent myo-inositol transporter, HMIT)和 GLUT-14。它们是一类在结构上具有高度同源性的跨膜糖蛋白分子,均由约 500 个氨基酸组成,其一级结构经旋转和折叠等过程形成 12 个跨膜螺旋环^[1]。其中第一、二、四、五、七、八、十、十一段跨膜螺旋位于细胞膜内,构成水溶性孔道;第三、六、九、十二段螺旋围绕内部螺旋,起稳定孔道构象的作用。在 12 段跨膜螺旋结构之间,存在 6 个胞外环和 5 个胞内环结构,其中第一、二跨膜节段的细胞外区域和第六、第七跨膜节段的胞内区域的环形结构较大。其他胞内环均较小,长度约 8 个氨基酸残基,序列较保守;胞外环的长度和氨基酸序列有很大差异,但普遍长于胞内环,其作用目前仍不清楚。GLUT 的 N 端和 C 端均位于胞内,其长度和氨基酸构成具有特异性,其中 C 端被认为是区分亚型的特异性标志。

GLUT 家族虽具有相似的结构特征,但各亚型在人体组织器官内的分布不尽相同。GLUT-1 是人体内分布最广泛的 GLUT,主要分布于红细胞、脑、眼、外周神经组织及上皮样屏障细胞的

[收稿日期] 2011-02-16; [修回日期] 2012-03-05

[作者简介] 江寰(1987—),女,北京人,硕士

[通讯作者] 林志勇, Tel: 0531-85186509

细胞膜中。GLUT-2 主要分布于肝、肠、胰岛 β 细胞、肾等释放葡萄糖入血的组织细胞中。GLUT-2 在肝细胞和胰岛 β 细胞中与米氏常数值较高的型葡萄糖激酶相配合, 发挥葡萄糖感受器的作用^[2]。GLUT-3 主要分布于海马 CA1、CA3 区及梨状皮质, 并集中于神经元突起中^[3], 是神经细胞中最主要的葡萄糖转运载体。GLUT-4 是胰岛素敏感的葡萄糖转运载体, 主要存在于骨骼肌、心肌及脂肪组织中。体外研究^[4]表明, 高浓度的胰岛素可以明显刺激 glut-4 mRNA 的表达, 且呈剂量依赖性。GLUT-5 主要分布于小肠上皮细胞刷状缘, 其主要功能是在小肠的肠腔吸收食物中的果糖。此外, GLUT-5 在肾脏及精子中也有高水平的表达。GLUT-6 是一个假基因, 在蛋白质水平上并无表达。GLUT-7 主要表达于小肠的远端^[5], 可转运葡萄糖及果糖。GLUT-8 主要表达于睾丸、脑、肌肉、脂肪等组织中。GLUT-9 主要表达于肝脏、肾脏和胎盘, 而在肺、白细胞及脑组织中的表达量稍低^[6]。GLUT-10 主表达于胰岛素敏感的组织中, 如肝脏、骨骼肌、胰脏等。GLUT-11 根据其外显子的微小差异, 又可被分为 GLUT-11A、B、C。其中 GLUT-11A 主要分布于心肌、骨骼肌及肾脏, GLUT-11B 主要分布于肾脏、脂肪组织及胎盘, GLUT-11C 则主要分布于脂肪组织、胰脏、骨骼肌^[7]。GLUT-12 主要出现在骨骼肌、心脏、脂肪和前列腺等组织中, GLUT-14 则特异性表达于睾丸组织中^[8]。

2 与口腔鳞状细胞癌的关系

2.1 在 OSCC 中的表达

早在 20 世纪 90 年代, Mellanen 等^[9]运用 RNA 印记杂交法分析了 16 例头颈部鳞状细胞癌组织中 glut-1~5 mRNA 的表达水平, 结果表明: 所有标本均表达 glut-1、3 mRNA, 但未检测到 glut-2、4、5 mRNA 的表达。Fukuzumi 等^[10]用反转录聚合酶链反应技术检测了 OSCC 组织中 glut 基因的表达后发现: 与正常上皮相比, OSCC 中 glut-1、3 的表达量升高, 其中 glut-1 较 glut-3 的升高量明显, 而其他亚型的 glut 表达均无明显升高。Estilo 等^[11]研究了舌部鳞状细胞癌中部分基因的表达情况后发

现, glut-3 的表达量升高。国内也有学者做过这方面的研究, 孙江燕等^[12]应用免疫组织化学 SP 法检测了 52 例 OSCC 组织、癌旁不典型增生组织及切缘正常的黏膜组织中 GLUT-1 的表达, 结果

GLUT-1 在 3 种组织中的表达率分别为 88.46%、54.84% 和 19.23%, 且组间存在显著差异性。由此可见, GLUT-1 在 OSCC 的发生发展中可能具有重要的作用, GLUT-3 表达量的升高也有一定的意义。

2.2 与 OSCC 临床及病理特征的关系

Tian 等^[13]的研究表明, GLUT-1、3 的表达量与 OSCC 患者的肿瘤分化程度及 T 分期无明显关系。Choi 等^[14]对舌部鳞状细胞癌患者 GLUT-1 的表达情况进行了详细分析后发现, GLUT-1 在蛋白水平的表达增高与 OSCC 的淋巴转移及临床分期有关, 有淋巴结转移的 OSCC 患者, 其 GLUT-1 的表达量高于未发生转移者; 处于 I / II 期 OSCC 患者的病变组织中, GLUT-1 的表达量明显高于 III / IV 期的患者, 但 GLUT-1 的表达与肿瘤的 T 分期、分化程度以及患者的性别、年龄及吸烟情况等无关。Ohba 等^[15]运用免疫组织化学法研究后发现, GLUT-1 的表达主要位于 OSCC 的癌巢周边, 而在中央区域的表达较弱。GLUT-1 表达量的升高与肿瘤的浸润深度有关, 但与肿瘤大小以及是否发生淋巴结转移无关。随着肿瘤浸润深度的加深, GLUT-1 的表达量亦随之增高。

2.3 与 OSCC 的预后

目前, 大部分学者们均支持 GLUT-1 的高表达与 OSCC 预后不良相关的观点。Kunkel 等^[16]发现, GLUT-1 低表达患者的生存时间显著高于其高表达的患者。Ayala 等^[17]认为, GLUT-1、3 表达量的增加可共同作为 OSCC 预后不良的标志物。研究^[18]表明, GLUT-1 表达的升高不仅与 OSCC 患者的预后不良相关, 并且还

与放射治疗效果不佳相关。Ohba 等^[15]发现, GLUT-1 在 OSCC 侵袭前沿中的过表达意味着患者的预后不良。

3 应用前景

恶性肿瘤细胞需要更多的能量以促使肿瘤加速生长, 故其吸收和利用葡萄糖增多, 糖酵解加速, glut 基因及其蛋白异常表达。根据这一原理, 人们可以通过检测及调控 GLUT 的表达, 将其运用到诊断和治疗 OSCC 中。

3.1 诊断 OSCC

正电子发射计算机断层技术(positron emission computed tomography, PET)是一种功能性影像技术, 可以根据不同细胞特有的生物化学代谢等特征来显示不同细胞的增殖、乏氧状态, 生长

因子受体表达及凋亡等情况,目前已广泛应用于恶性肿瘤的诊断中^[19]。¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose,¹⁸F-FDG)是目前最常用的 PET 显影药物。¹⁸F-FDG 必须通过 GLUT 转运至胞内,但其不能被机体代谢,会滞留于肿瘤细胞内,PET 通过探测肿瘤对显影剂吸收的多少,即标准摄取值(standard uptake value, SUV)的大小,进而对肿瘤进行诊断及定位并判断肿瘤的生物行为。Tian 等^[13]研究了 OSCC 患者的 GLUT-1、3 的表达与 SUV 的关系,结果显示,SUV 较高的患者存在有 GLUT-1、3 的过表达。Suzuki 等^[20]对 OSCC 患者进行 PET 检查,并分析了 SUV 值的大小与肿瘤特征的关系,结果表明:肿瘤组织对氟代脱氧葡萄糖的高摄取与肿瘤大小和侵入强度相关。此外,SUV 值的大小还与 OSCC 的 3 年生存率及肿瘤的远端转移有关^[21]。

3.2 治疗 OSCC

近年来,分子靶向治疗已成为肿瘤治疗的一个热点。其之所以受到密切关注,是因为它以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点,使其治疗措施在发挥更强的抗肿瘤活性的同时,尽量减少了对正常细胞的不良作用。针对 OSCC 患者肿瘤细胞高表达 GLUT-1 的特点,将化学治疗药物与葡萄糖结合,可提高肿瘤细胞内药物的特异性和杀瘤效应。也可通过减少 GLUT-1 蛋白在肿瘤细胞中表达,进而减少肿瘤细胞对葡萄糖的摄取而“饿死”肿瘤^[22]。Noguchi 等^[23]利用 GLUT-1 的 cDNA 转染人低分化胃癌细胞 MKN45 抑制 GLUT-1 的活性,使得细胞对葡萄糖的转运量明显减少,从而“杀灭”了癌细胞,故反义 glut mRNA 可以阻止肿瘤的生长,这为 OSCC 的治疗提供了新的方向。

4 结语

随着分子生物学及生物技术的发展,人们对 GLUT 家族的结构、分布等有了一定的认识,对其在 OSCC 中的异常表达及其意义等也有了初步了解,但 GLUT 及其异常表达在 OSCC 发生发展中的具体作用机制尚不清楚,还需进一步研究。目前,以 GLUT 作为 OSCC 诊断及治疗方向的研究已经起步,相信在不久的将来, GLUT 会在 OSCC 的诊断和治疗等方面发挥重要作用。

5 参考文献

[1] Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st

Century[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): E141-E145.

[2] Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(5): E985-E992.

[3] Choeiri C, Staines W, Messier C. Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain[J]. *Neuroscience*, 2002, 111(1): 19-34.

[4] 唐万欣, 柳飞, 黄颂. 高糖、胰岛素影响肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 表达的研究[J]. *华西医学*, 2006, 21(3): 542-543.

[5] Li Q, Manolescu A, Ritzel M, et al. Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC-2A7 from the small intestine[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(1): G236-G242.

[6] Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(16): 16229-16236.

[7] Scheepers A, Schmidt S, Manolescu A, et al. Characterization of the human SLC2A11 (GLUT11) gene: Alternative promoter usage, function, expression, and subcellular distribution of three isoforms, and lack of mouse orthologue[J]. *Mol Membr Biol*, 2005, 22(4): 339-351.

[8] Wu X, Freeze HH. GLUT14, a duplication of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms[J]. *Genomics*, 2002, 80(6): 553-557.

[9] Mellanen P, Minn H, Grénman R, et al. Expression of glucose transporters in head-and-neck tumors[J]. *Int J Cancer*, 1994, 56(5): 622-629.

[10] Fukuzumi M, Hamakawa H, Onishi A, et al. Gene expression of GLUT isoforms and VHL in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2000, 161(2): 133-140.

[11] Estilo CL, O-charoenrat P, Talbot S, et al. Oral tongue cancer gene expression profiling: Identification of novel potential prognosticators by oligonucleotide microarray analysis[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 11.

[12] 孙江燕, 杨柳萍. GLUT 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达和意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2008, 21(4): 301-302.

[13] Tian M, Zhang H, Nakasone Y, et al. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(1): 5-12.

[14] Choi YS, Kim SJ, Kim DS, et al. Glucose transporter-1 expression in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Cancer Res Treat*, 2007, 39(3): 109-115.

[15] Ohba S, Fujii H, Ito S, et al. Overexpression of GLUT-1 in the invasion front is associated with depth of oral squamous cell carcinoma and prognosis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2010, 39(1): 74-78.

- Br Dent J, 1991, 171(2) 51-55.
- [14] Magne P, Douglas WH. Interdental design of porcelain veneers in the presence of composite fillings: Finite element analysis of composite shrinkage and thermal stresses[J]. Int J Prosthodont, 2000, 13(2) :117-124.
- [15] Hahn P, Gustav M, Hellwig E. An *in vitro* assessment of the strength of porcelain veneers dependent on tooth preparation[J]. J Oral Rehabil, 2000, 27(12) :1024-1029.
- [16] Friedman MJ. A 15-year review of porcelain veneer failure—a clinician's observations[J]. Compend Contin Educ Dent, 1998, 19(6) :625-628, 630, 632, 638.
- [17] Burke FJ, Lucarotti PS. Ten-year outcome of porcelain laminate veneers placed within the general dental services in England and Wales[J]. J Dent, 2009, 37(1) : 31-38.
- [18] Fradeani M, Redemagni M, Corrado M. Porcelain laminate veneers 6- to 12-year clinical evaluation—a retrospective study[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2005, 25(1) 9-17.
- [19] Strassler HE, Nathanson D. Clinical evaluation of etched porcelain veneers over a period of 18 to 42 months[J]. J Esthet Dent, 1989, 1(1) 21-28.
- [20] 杨思红, 申林汉. 三种瓷贴面的选择应用与修复效果评价[J]. 现代医学仪器与应用, 2004, 16(3) :12-13.
- [21] Kihn PW, Barnes DM. The clinical longevity of porcelain veneers: A 48-month clinical evaluation[J]. J Am Dent Assoc, 1998, 129(6) :747-752.
- [22] Magne P, Douglas WH. Design optimization and evolution of bonded ceramics for the anterior dentition: A finite-element analysis[J]. Quintessence Int, 1999, 30(10) : 661-672.
- [23] Christensen GJ, Christensen RP. Clinical observations of porcelain veneers: A three-year report[J]. J Esthet Dent, 1991, 3(5) :174-179.
- [24] Smales RJ, Etemadi S. Long-term survival of porcelain laminate veneers using two preparation designs: A retrospective study[J]. Int J Prosthodont, 2004, 17(3) 323-326.
- [25] Meijering AC, Roeters FJ, Mulder J, et al. Patients' satisfaction with different types of veneer restorations[J]. J Dent, 1997, 25(6) :493-497.
- [26] Chen JH, Shi CX, Wang M, et al. Clinical evaluation of 546 tetracycline-stained teeth treated with porcelain laminate veneers[J]. J Dent, 2005, 33(1) 3-8.
- [27] Gilmour AS, Stone DC. Porcelain laminate veneers: A clinical success[J]. Dent Update, 1993, 20(4) :167-169, 171-173.
- [28] Fradeani M. Six-year follow-up with Empress veneers[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 1998, 18(3) 216-225.
- [29] Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, et al. Five-year clinical performance of porcelain veneers[J]. Quintessence Int, 1998, 29(4) 211-221.
- [30] Shetty A, Kaiwar A, Shubhashini N, et al. Survival rates of porcelain laminate restoration based on different incisal preparation designs: An analysis[J]. J Conserv Dent, 2011, 14(1) :10-15.

(本文编辑 王姝)

(上接第 403 页)

- [16] Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2003, 97(4) :1015-1024.
- [17] Ayala FR, Rocha RM, Carvalho KC, et al. GLUT1 and GLUT3 as potential prognostic markers for oral squamous cell carcinoma[J]. Molecules, 2010, 15(4) 2374-2387.
- [18] Kunkel M, Moergel M, Stockinger M, et al. Overexpression of GLUT-1 is associated with resistance to radiotherapy and adverse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. Oral Oncol, 2007, 43(8) :796-803.
- [19] 杨洪. ¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT在头颈部肿瘤放射治疗中的临床应用价值[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(16) : 76-77.
- [20] Suzuki H, Fukuyama R, Hasegawa Y, et al. Tumor thickness, depth of invasion, and Bel-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral squamous cell carcinomas[J]. Oral Oncol, 2009, 45(10) 891-897.
- [21] Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A, et al. FDG-PET predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2009, 45(7) 569-573.
- [22] Luo XM, Zhou SH, Fan J. Glucose transporter-1 as a new therapeutic target in laryngeal carcinoma[J]. J Int Med Res, 2010, 38(6) :1885-1892.
- [23] Noguchi Y, Saito A, Miyagi Y, et al. Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth[J]. Cancer Lett, 2000, 154(2) :175-182.

(本文编辑 张玉楠)