

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.022

葡萄糖转运蛋白 1 与恶性肿瘤相关性的研究进展

樊 健 综述;俞光荣 审阅(同济大学附属同济医院 骨科 上海 200065)

[摘要] 肿瘤细胞通过提高葡萄糖转运、加快糖酵解及形成肿瘤新生血管体系作为对微环境缺血、缺氧的代偿,其中通过摄入葡萄糖加强能量摄取是一条重要的途径。葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT-1)是一种组织细胞进行跨膜转运葡萄糖的重要载体,在哺乳动物胚胎和成熟组织中低水平表达,但在缺氧及缺血的恶性肿瘤细胞中表达显著增高,且与肿瘤进展、患者预后有着一定关系。在体外培养细胞系中, GLUT-1 的调控可以分为急性调控和慢性调控两方面,其中缺氧诱导因子 1 等介导的涉及 mRNA 和蛋白合成的慢性调控是其主要调控方式。应用免疫组织化学、RT-PCR 等方法检测 GLUT-1 在肿瘤组织的表达,可为肿瘤的诊断提供新的途径。以 GLUT-1 为靶点从根本上阻断肿瘤能量来源的手段可为肿瘤治疗提供新的策略。

[关键词] 恶性肿瘤;葡萄糖转运蛋白 1;氟代脱氧葡萄糖

[文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)02-0232-05

Relationship of glucose transporter 1 and malignant tumor: an advance

FAN Jian, YU Guang-rong (Department of Orthopedics, Affiliated Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

[Abstract] Tumor cells make compensation for ischemia and hypoxia through glucose transport, enhancement of glycolysis, and formation of tumor neoangiogenesis system. And glucose uptake is an important way to increase energy intake. Glucose transporter 1 (GLUT-1) is an important carrier of glucose transmembrane transport for tissue cells, and it is lowly expressed in mammalian embryos and mature tissues, but highly expressed in malignant tumor cells in a hypoxia and ischemia microenvironment. Expression of GLUT-1 is associated with tumor progression and prognosis. The regulation of GLUT-1 can be divided into acute and chronic pathways in tumor cells in an *in vitro* culture system. Chronic pathway concerning hypoxia-inducible factor-1 mRNA and protein syntheses is the main regulation pathway. Detection GLUT-1 expression in tumor tissues by immunohistochemistry and RT-PCR assay may provide a new way for tumor diagnosis. Blocking the fundamental energy source of tumor by GLUT-1-targeted therapy may provide a new strategy for cancer treatment.

[Key words] malignant tumor; glucose transporter 1(GLUT-1); fluoro deoxy glucose(FDG)

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 232-236]

恶性肿瘤生长迅速,随着实体瘤的增大,细胞的增殖超过了肿瘤的能量供应,肿瘤内部得不到足够的血液供应,肿瘤细胞对氧和营养的过度消耗导致肿瘤微环境呈现低氧、低糖和缺血状态。肿瘤细胞通过提高葡萄糖转运、加快糖酵解及形成肿瘤新生血管体系作为对缺血、缺氧的代偿,其中通过葡萄糖摄入增加能量摄取是一条重要的途径。细胞对葡萄糖的摄取以主动转运和易化扩散的方式通过细胞膜,其中主要通过易化扩散的葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT-1)来完成。近来作为介导葡萄糖转运的主要载体 GLUT-1 与恶性肿瘤的关系成为研究的热点。本文就 GLUT-1 在恶性肿瘤中的研究进展综述如下。

1 GLUT-1 的特性与结构

GLUT-1 是一种组织细胞进行跨膜转运葡萄糖的重要载体,是第一个被描述的调节葡萄糖转运的因子^[1]。它对葡萄糖分子有很高的亲和力,在相对低浓度葡萄糖的状态下也能转运葡萄糖分子。其在哺乳动物胚胎和成熟组织中低水平表达,主要为组织细胞提供基础性糖需求。然而在许多恶性癌组织

[作者简介] 樊健(1974-),男,江苏省启东市人,在读博士,主治医师,主要从事骨肿瘤方面的研究。E-mail: qidongfanjian@sina.com

[通信作者] 俞光荣(YU Guang-rong, corresponding author), E-mail: yuguangrong2002@yahoo.com.cn

中及具有癌变高危倾向的非典型增生组织中表达上调,被认为是肿瘤细胞增加了对葡萄糖的吸收和利用以满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求。Widder 等^[2-3]于 1952 年首次提出胎盘的葡萄糖转运存在一种可饱和的载体,他用米氏方程成功地预测了红细胞和其他细胞葡萄糖转运的动力学特征。1977 年 Marom 等^[4]和 Hinkil 等^[5]从人的红细胞膜中纯化出了 GLUT-1 蛋白,发现这是一种高度疏水且糖基化程度各异的蛋白质,其动力学特征与完整的红细胞基本相同。1985 年, Mueckler 等^[6-7]利用从红细胞膜中纯化的 GLUT-1 蛋白制备的抗体成功地从人肝癌细胞株(HepG22)的 cDNA 文库中克隆了人的 GLUT-1 基因,因而 GLUT-1 通常也被称为 HepG22 型葡萄糖转运蛋白。目前已知人、小鼠、大鼠、兔和猪的 GLUT-1 都是由 492 个氨基酸残基构成的蛋白质,它们具有高达 97% 的同源性。

人的 GLUT-1 是由 492 个氨基酸组成的,其结构模型含有 12 个跨膜区段。Shows 于 1987 年将 GLUT-1 基因定位于 1 号染色体 p35-31.3 区,其基因长约 35 kb,由 10 个外显子和 9 个内含子组成,在转录起始区上游存在启动子,如 TATA、AP2 等位点。机体中葡萄糖转运是在 GLUT-1 的调控下通过细胞膜表面的疏水层,从而达到降低细胞内外葡萄糖浓度梯度的目的。虽然 GLUT-1 蛋白的三维结构目前还不清楚^[8],但 Mueckler 根据 GLUT-1 的氨基酸序列疏水性分析结果提出了 12 个跨膜区的结构模型。尽管这种模型目前还未被完全证实,但很多细节已被实验所验证^[9]。

2 GLUT-1 在恶性肿瘤中的表达及其与患者预后的关系

肿瘤加速新陈代谢和 ATP 的摄取早在 1956 年被 Warbur 观察到。肿瘤加强葡萄糖摄取导致细胞 GLUT-1 的过度表达,也已在肿瘤组织中被广泛地观察到。在人类正常和良性肿瘤组织中,目前多克隆抗体免疫组织化学法不能或低阳性检测到 GLUT-1 表达,而在恶性肿瘤组织中则普遍高表达,阳性表达率均达到或超过 50%。因此,普遍的认为 GLUT-1 是细胞恶性变的早期标志。Younes 等^[10]研究了 118 例乳腺癌患者 GLUT-1 表达,其中 42% 有 GLUT-1 高表达,这些高表达组织都伴随着一定程度的高度增殖能力。最新的研究^[11]证实,在肺癌和卵巢癌组织中高表达 GLUT-1 与肿瘤的低分化程度上存在着一定的联系。Stockhammer 等^[12]研究发现,在少突神经胶质细胞瘤中丢失的患者其愈后较未丢失的

患者明显地好;进一步研究发现,1P 杂合染色体含量的高低与 GLUT-1 含量高低呈正相关。Makoto 等^[13]通过对 67 例骨、软组织恶性肿瘤患者的随访,利用 KaPlan-Meier 生存分析法得出结论, GLUT-1 在骨、软组织恶性肿瘤中过度表达,表达程度且与肿瘤的转移、患者生产率具有相关性。Stewart 等^[14]将分别从恶性前列腺癌及良性增生组织中提取的 GLUT-1 mRNA 进行聚合酶链反应后分析,发现前者 GLUT-1 量较后者明显增多,认为 GLUT-1 在前列腺肿块良恶性鉴别中具有重要意义。Weiner 等^[15]通过对膀胱头颈部细针抽吸活物免疫组化 GLUT-1 的检查,根据临床结果的随访、对照,发现其表达的高低可有效鉴别鳞状细胞癌与鳞状病变,有效解决了诊断中的一些问题。后有学者发现,在头颈部及口腔癌和基底细胞癌中, GLUT-1 表达也有相似的生物学特征^[16-18]。进一步研究发现,不同部位 GLUT-1 的表达程度与肿瘤的关系存在着一定的差异,例如:在食管癌中, GLUT-1 表达的高低和肿瘤细胞的浸润程度、淋巴结转移以及病理分级都有着一定相关性;在肺癌中, GLUT-1 表达与其分期有关,越是晚期的肿瘤相应的 GLUT-1 表达阳性率越高;在眼鳞状细胞癌细胞中, GLUT-1 表达强弱与肿瘤的等级及细胞的增殖呈正相关^[19];在胰腺导管腺癌中,通过 GLUT-1 的检测能为其早期判断肿瘤的恶性程度、生存率高低提供重要信息^[20]。Parente 等^[21]对黑色素瘤及黑色素病变中 GLUT-1 的检测来早期鉴别良恶性,有效解决黑色素瘤早期常被忽略的问题;同样在骨与软组织肉瘤中的 GLUT-1 也成呈现高表达,并且高表达的程度与患者的总存活率呈正相关^[13];在胃部肿瘤中, GLUT-1 表达强弱与其侵袭性和患者预后有着直接的关系,但在早期胃癌中检测不到 GLUT-1 表达,且 GLUT-1 不随肿瘤恶性程度进展而升高^[22]。综合文献研究结论发现, GLUT-1 的高强度表达和癌前病变发展没有关系,但是与肿瘤进展、分化以及患者预后情况甚至生存率有着一定关系^[23]。

3 GLUT-1 表达的调控

目前有关 GLUT-1 表达与调控的研究很多,但主要集中在体外培养细胞系中。培养细胞 GLUT-1 的调控可以分为急性调控和慢性调控两方面。急性调控不涉及 mRNA 和蛋白质的合成,主要是 GLUT-1 从细胞内的贮存囊泡向细胞膜的转位以及 GLUT-1 内在活性的改变。Hunter 等^[24]发现,当细胞处于亚融合状态时, GLUT-1 主要分布于细胞表面,这时细胞葡萄糖转运速度快而且不受胰岛素的影响;而当

细胞处于融合状态时, 75% 的 GLUT-1 位于细胞内的囊泡中, 在刺激因子作用下, 通过 GLUT-1 转运细胞的葡萄糖摄入可增加 25 倍。慢性调控则涉及 mRNA 和蛋白质的合成, 由缺氧诱导因子 1、癌基因及细胞因子等通过一系列细胞通路进行调节。

3.1 缺氧诱导因子 1

缺氧诱导因子 1 (HIF-1 α) 是目前发现存在于人体中的唯一的缺氧状态下发挥活性的特异性转录因子, 它由 α 、 β 两个亚单位组成, 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*、*GLUT-3* 及 *VEGF* 等基因, 促进肿瘤细胞对缺氧耐受及耐药性。*GLUT-1* 作为 HIF-1 α 的重要靶基因, 是 HIF-1 α 影响肿瘤生物学行为的重要介质。HIF-1 α 、*GLUT-1* 分别作为内源性的急、慢性缺氧标记物, 可在单个细胞水平上测定肿瘤缺氧程度^[25-26]。由于 GLUT-1 受细胞氧化磷酸化和细胞缺氧双重诱导, 现有研究^[27]证明, GLUT-1 在大部分肿瘤中强表达, GLUT-1 表达高的肿瘤恶性程度高于 GLUT-1 表达弱或者无的肿瘤。

3.2 癌基因

在众多癌基因中, 一部分抑癌基因可降低 GLUT-1 活性, 抑制其表达。如 *p53* 可以降低 GLUT-1 表达。而癌基因如 *Ras*、*Psrc* 强表达可以提高或者促进 GLUT-1 表达活性, 提高葡萄糖转运^[28]。另外, GLUT-1 与转化生长因子 (TGF- β 1) 的相互作用, 可对肿瘤及其周围炎性组织协调, 对肿瘤患者的生存率的提高起到积极作用^[29]。

3.3 生长因子

血小板源性生长因子、纤维原细胞生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子-1、转化生长因子 2B 等能促进细胞生长分化以及促进葡萄糖利用的多种生长因子均对 GLUT-1 有促进作用。

3.4 细胞因子

通过对关节软骨细胞研究发现, 白细胞介素 1 β 、白细胞介素 2、肿瘤坏死因子可使 *GLUT-1* mRNA 水平增高。

3.5 其他

如运动、营养、高血糖、高脂等不同情况或者各种激素、不同的脂肪酸等条件均可以对 GLUT-1 产生不同程度调节作用。

4 GLUT-1 在恶性肿瘤诊治中的应用

由于 GLUT-1 与多种肿瘤发生、发展以及预后均有关, 因此, 通过检测 GLUT-1 在肿瘤的表达水平可辅助肿瘤诊断, 以 GLUT-1 靶点的治疗方法将

为肿瘤治疗提供新的手段。

4.1 肿瘤诊断中的应用

由于肿瘤部分组织处于相对缺氧状态, 在这种环境中肿瘤细胞表面异常表达的 GLUT-1 可转运大量的葡萄糖进入细胞内, 而作为细胞摄取葡萄糖的通道蛋白 GLUT-1 也就不可避免地被大量表达, 从而出现了强表达。应用免疫组织化学、RT-PCR 等方法检测 GLUT-1 在肿瘤的表达, 为肿瘤的诊断提供了新途径。吸收的葡萄糖首先由己糖激酶磷酸化成 6-磷酸葡萄糖, 后者可再由同分异构酶转变成 6-磷酸果糖, 此为醛糖到酮糖的转变, 原葡萄糖环状结构 2 位碳原子的羟基脱氧转位变成链状结构的氟代脱氧葡萄糖 (FDG), 而 FDG 则无法转变成果糖而“陷”入肿瘤细胞中。利用¹⁸F-FDG 注入机体内,¹⁸F 穿透肿瘤组织后发出的光子由 PET 探头探测并重建图像, 可直观地观察到病灶区葡萄糖的浓聚影, 因此 FDG-PET 可直观反映肿瘤组织的生化特性^[30]。通过 FDG-PET 可对肿瘤良恶性鉴别的早期诊断、分期、肿瘤化疗或放疗前后的评估和术后复发或远处转移提供了一个灵敏的检测方法。Tateishi 等^[31]通过对骨与软组织中 *GLUT-1* 的含量检测及 FDG-PET 的检查, 发现随肿瘤恶性的程度的增加, GLUT-1 的含量也相应增加, FDG-PET 的检查的阳性率也随之增加。Manede 等^[32]在肺癌中、kagp 等^[33]在淋巴瘤中也有同样的发现。此外, 正电子发射断层成像扫描能够用于检测肿瘤通过转移灶所增加的¹⁸F 脱氧葡萄糖的程度^[34]。因此, FDG-PET 是一种新颖、无创伤、早期发现病灶的诊断方法, 其与 CT、免疫组织化学等检查相结合无疑可为肿瘤的进一步诊断提供广阔的应用前景。

4.2 肿瘤治疗中的应用

肿瘤尤其是恶性肿瘤, 由于存在缺氧的环境使得放、化疗药物难以进入肿瘤内部, 以及耐药细胞株增多, 致使化疗药物效果受到限制。因此选择长期、有效、对人体伤害较小的药物一直是困扰人们的难题。以 *GLUT-1* 等为靶点的肿瘤治疗的研究已经起步, 抑制靶基因的转录从而抑制肿瘤生长, 以及用反义 DNA、RNAi 或结构失活策略抑制 *GLUT-1* 活性来杀灭癌细胞的基因治疗都已开始研究。利用肿瘤细胞 *GLUT-1* 高表达的特点, 在化疗药物中加入一定的葡萄糖可以提高肿瘤细胞对药物摄取, 从而达到对肿瘤的有效杀灭, 或通过局部用药阻断 GLUT-1 蛋白在细胞中表达, 从而降低其对葡萄糖摄取, 以达到从根本上阻断肿瘤的能量来源。一氧化氮可通过与氧基团结合形成亚硝基蛋白, 改变瘤细胞功能, 造

成 DNA 损伤,杀伤肿瘤细胞。目前所获得的释放一氧化氮大分子亚硝基乙酰青霉胺不能优先针对肿瘤细胞,但如将亚硝基乙酰青霉胺同葡萄糖相结合,形成 GLUT-亚硝基乙酰青霉胺,可使杀伤瘤细胞的能力大大提高^[35]。因此可以预测,随着对 GLUT-1 研究的深入,有可能找到一个治疗肿瘤的新途径。

5 结 语

GLUT-1 在许多恶性肿瘤细胞中的高表达对肿瘤的诊断与治疗具有重要意义。通过检测 *GLUT-1* 在肿瘤的表达,可为肿瘤早期诊断提供新的手段;以 GLUT-1 为靶点来降低其对葡萄糖摄取,从而从根本上阻断肿瘤能量来源可为肿瘤治疗提供新的策略。但目前对 GLUT-1 在各种不同组织中各自表达和作用的调节、以及 GLUT-1 在不同组织中的运输过程等仍需进一步研究。但相信随着对以 GLUT-1 等为靶点的肿瘤治疗研究的起步,利用 GLUT-1 能量转运中的作用来达到“饿死”肿瘤细胞的方法,将为肿瘤治疗提供新的技术手段。

[参 考 文 献]

- [1] Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, *et al.* Sequence and structure of a human glucose transporter [J]. *Science*, 1985, 229(4717): 941-945.
- [2] Rudlowski C, Moser M, Becker AJ, Rath W, Buttner R, Schröder W, *et al.* GLUT-1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer [J]. *Oncology*, 2004, 66(5): 404-410.
- [3] Baer S, Casaubon L, Schwartz MR, Marcogliese A, Younes M. Glut-3 expression in biopsy specimens of laryngeal carcinoma is associated with poor survival [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(2): 393-396.
- [4] Marom EM, Aloia TA, Moore MB, Hara M, Herndon JE 2nd, Harpole DH Jr, *et al.* Correlation of FDG-PET imaging with GLUT-1 and GLUT-3 expression in early-stage on small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2001, 33(223): 99-107.
- [5] Hinkil GW. Induction of cyclooxygenase-2 by interleukin-21alpha evidence for posttranscriptional regulation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 269(11): 769-775.
- [6] Ridley SH, Dean JL, Sarsfield SJ, Brook M, Clark AR, Saklatvala J. A p38MAP kinase inhibitor regulates stability of interleukin 1 induced cyclooxygenase-2 mRNA [J]. *FEBS Lett*, 2006, 439(1/2): 75-80.
- [7] Wu Y C, Tsai MC. Neutrophil elastase stimulates human air-way epithelial cells to produce PGE through activation of p44/42 MAPK and up regulation of cyclooxygenase-2 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 285(4): 925-930.
- [8] Nishimori T, Inoue H, Hirata Y. Involvement of the region of cyclooxygenase-2 gene in its post-transcriptional regulation through the glucocorticoid receptor [J]. *Life Science*, 2005, 74(20): 2505-2513.
- [9] Min SY, Hwang SY, Jung YO, Jeong J, Park SH, Cho CS, *et al.* Increase of cyclooxygenase-2 expression by interleukin 15 in rheumatoid synoviocytes [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(5): 875-883.
- [10] Ravazoula P, Batistatou A, Aletra C, Ladopoulos J, Kourounis G, Tzigounis B. Immunohistochemical expression of glucose transporter GLUT-1 and cyclin D1 in breast carcinomas with negativelymphnodes [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003, 24(6): 544-546.
- [11] Iida T, Yasuda M, Miyazawa M, Fujita M, Osamura RY, Hirasawa T, *et al.* Hypoxic status in ovarian serous and mucinous tumors: relationship between histological characteristics and HIF-1 alpha/GLUT-1 expression [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 277(6): 539-546.
- [12] Stockhammer F, von Deimling A, Synowitz M, Blechschmidt C, van Landeghem FK. Expression of glucose transporter 1 is associated with loss of heterozygosity of chromosome 1p in oligodendroglial tumors WHO grade II [J]. *J Mol Histol*, 2008, 39(5): 553-560.
- [13] Endo M, Tateishi U, Seki K, Yamaguchi U, Nakatani F, Kawai A, *et al.* Prognostic implications of glucose transporter protein overexpression in bone and soft-tissue sarcomas [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(12): 955-960.
- [14] Stewart GD, Gray K, Pennington CJ, Edwards DR, Riddick AC, Ross JA, *et al.* Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(6): 1561-1567.
- [15] Stewart GD, Gray K, Pennington CJ, Edwards DR, Riddick AC, Ross JA, *et al.* Diagnostic value of GLUT-1 immunoreactivity to distinguish benign from malignant cystic squamous lesions of the head and neck in fine-needle aspiration biopsy material [J]. *Diagn Cytopathol*, 2004, 31(5): 294-299.
- [16] Mendez LE, Mancini N, Cantuaria G, Gomez-Marín O, Penalver M, Braunschweiger P, *et al.* Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 86(2): 138-143.
- [17] Eckert AW, Lautner MH, Taubert H, Schubert J, Bilkenroth U. Expression of GLUT-1 is a prognostic marker for oral squamous cell carcinoma patients [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(6): 1381-1385.
- [18] Salla JT, Johann AC, Lana AM, do Carmo MA, Nunes FD, Mesquita RA. Immunohistochemical study of GLUT-1 in oral peripheral nerve sheath tumors [J]. *Oral Dis*, 2008, 14(6): 510-513.
- [19] Gurses I, Doganay S, Mizrak B. Expression of glucose transporter protein-1(GLUT-1) in ocular surface squamous neoplasia [J]. *Cornea*, 2007, 26(7): 826-830.
- [20] Pizzi S, Porzionato A, Pasquali C, Guidolin D, Sperti C, Fogar P, *et al.* Glucose transporter-1 expression and prognostic significance in pancreatic carcinogenesis [J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(2): 175-185.
- [21] Parente P, Coli A, Massi G, Mangoni A, Fabrizi MM, Bigotti G, *et al.* Immunohistochemical expression of the glucose transporters

- GLUT-1 and Glut-3 in human malignant melanomas and benign melanocytic lesions [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 34.
- [22] Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T. *et al.* Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with aggressiveness, metastasis and patient survival [J]. *Cancer*, 2001, 92(3): 634-641.
- [23] Mayer A, Höckel M, Wree A, Vaupel P. Microregional expression of glucose transporter-1 and oxygenation status: lack of correlation in locally advanced cervical cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7): 2768-2773.
- [24] Hunter T, Pines T. Cyclins and cancer: cyclin D and CDK inhibitors come of age [J]. *Cell*, 2005, 79(3): 573-580.
- [25] Zhang Q, Oh CK, Messadi DV, Duong HS, Kelly AP, Soo C, *et al.* Hypoxia-induced HIF-1 α accumulation is augmented in a co-culture of keloid fibroblasts and human mast cells: involvement of ERK1/2 and PI3K/Akt [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(2): 145-155.
- [26] Yasuda M, Miyazawa M, Fujita M, Kajiwar H, Iida T, Hirasawa T, *et al.* Expression of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and glucose transporter-1 (GLUT-1) in ovarian adenocarcinomas: difference in hypoxic status depending on histological character [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(1): 111-116.
- [27] Lidgren A, Bergh A, Grankvist K, Rasmussen T, Ljungberg B. Glucose transporter-1 expression in renal cell carcinoma and its correlation with hypoxia inducible factor-1 α [J]. *BJU Int*, 2008, 101(4): 480-484.
- [28] Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down regulates glucose transporters GLUT-1 and GLUT-4 gene expression [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-2633.
- [29] Sulkowska M, Wincewicz A, Sulkowski S, Koda M, Kanczuga-Koda L. Relations of TGF- β 1 with HIF-1 α , GLUT-1 and longer survival of colorectal cancer patients [J]. *Pathology*, 2009, 41(3): 254-260.
- [30] Wong L, Deb TB, Thompson SA, Wells A, Johnson GR. Differential requirement for the COOH terminal region of the epidermal growth factor (EGF) receptor in amphiregulin and EGF mitogenic signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 274(13): 8900-8909.
- [31] Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Hasegawa T. Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(6): 683-691.
- [32] Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, *et al.* ^{18}F -FDG uptake and PCNA, GLUT-1, and hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung [J]. *Neoplasia*, 2005, 7(4): 369-379.
- [33] Koga H, Matsuo Y, Sasaki M, Nakagawa M, Kaneko K, Hayashi K, *et al.* Differential FDG accumulation associated with GLUT-1 expression in a patient with lymphoma [J]. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(4): 327-331.
- [34] Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, *et al.* Evaluation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer [J]. *Ann Surg*, 2002, 236(2): 208-217.
- [35] Subbarayan PR, Wang PG, Lampidis TJ, Ardalan B, Braunschweiger P. Differential expression of Glut 1 mRNA and protein levels correlates with increased sensitivity to the glyco-conjugated nitric oxide donor (2-glu-SNAP) in different tumor cell types [J]. *J Chemother*, 2008, 20(1): 106-111.
- [收稿日期] 2009-11-11 [修回日期] 2010-02-28
[本文编辑] 王莹

• 科技动态 •

CTLA-4 通过内在和外在双重机制抑制自身抗原特异性 T 细胞的致病作用

众所周知,免疫抑制受体 CTLA-4 在维持自身免疫耐受过程中发挥重要作用。CTLA-4 缺陷导致小鼠体内淋巴细胞的增殖紊乱或其他致死性损伤,然而其具体的作用机制依然不被人们所了解。本研究通过将 CTLA-4^{-/-}小鼠各组织中浸润的 T 细胞分离出来,过继回输给 Rag2^{-/-}小鼠,发现这些 CTLA-4^{-/-}的 T 细胞在受体小鼠体内表现出同样的组织特异性浸润,而这种组织特异性浸润又依赖于 TCR 特异性,充分表明 CTLA-4^{-/-} T 细胞对组织特异性抗原具有强烈的反应性。随后发现胰腺特异性抗原 PDIA2 为 CTLA-4^{-/-}小鼠的一个自身抗原。表达 PDIA2 特异性 TCR 的 CTLA-4^{-/-} T 细胞可浸润受体小鼠的胰腺组织,并引发胰腺组织的结构破坏;而表达 CTLA-4 的特异性 T 细胞虽然也能浸润胰腺,但只能引发胰腺组织的轻微病变,且这个过程并没有调节性 T 细胞的参与。以上结果提示,CTLA-4 可以通过细胞内在的途径抑制自身抗原特异性 T 细胞的致病作用。此外,如果在上述实验体系中分别加入 CTLA-4^{+/+} Treg 和 CTLA-4^{-/-} Treg,发现调节性 T 细胞表达的 CTLA-4 也可以通过非细胞自身的途径抑制自身抗原特异性 T 细胞的致病作用。

[陈永坚 摘译, 钱程 审阅. Ise W, Kohyama M, Nutsch KM, Lee HM, Suri A, Vnanue ER, *et al.* *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 129-135.]