

肿瘤摄取<sup>18</sup>F-2-D-葡萄糖的特性

阎玉明, 季其仁

中图分类号: R817.1; R817.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2004)02-0145-02

<sup>18</sup>F-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射断层扫描(DG-PET)早先应用于脑功能显像及心肌功能显像,后来发现在肿瘤的检查中显示出很高的敏感性和特异性<sup>[1]</sup>,于是人们便开始探索肿瘤对FDG摄取的机制。到目前为止已知葡萄糖转运体1(GLUT)促进DG的转运,己糖激酶(HK)促进DG的磷酸化。但DG不是磷酸己糖变构酶、葡萄糖脱氢酶及葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的最适底物,因而FDG既不能进入三羧酸循环,也不能经戊糖支路代谢,使得暂时沉积于肿瘤细胞内可被FDG-DET所探测到<sup>[2]</sup>。如果使用<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C-脱氧葡萄糖作为示踪剂。同样可见到放射性核素在肿瘤细胞中暂时累积,使用液闪仪或放射自显影方法能够检测出来<sup>[3]</sup>,对肿瘤摄取FDG的机制研究主要是研究其限速步骤,了解了肿瘤摄取FDG的限速步骤,对于FDG-PET在肿瘤的诊断及治疗效果评估将有很大帮助。

## 1 细胞掺入研究

在FDG或DG摄取与GLUT水平及HK活性关系的研究上,许多人做了掺入试验。Bissonette<sup>[4]</sup>报道CaCo-2肿瘤细胞在没有葡萄糖时与DG共同培养,DG的磷酸化速率很快,同时检出HK活性较强,Km值表现为HKII特征常数,还测出G6Pase活性很低,采取细胞融合技术使得HK活性最高时6-磷酸-DG的浓度却很低,但对DG的摄取速度没有改变,该实验表明DG摄取的限速步骤为DG转运而非HK活性。3-氧-甲基-d-葡萄糖3-O-MG是一种葡萄糖类似物,可被细胞摄取但不能被代谢,在没有其余物质的前提下,3-O-MG摄取的初速度率代表葡萄糖转运的速率。Waki等<sup>[5]</sup>在温度为37摄氏度情况下检测16个不同肿瘤细胞发现FDG的1min摄取与3-O-MG摄取相关,而与HK活性无相关性因而得出葡萄糖转运是FDG的限速步骤。

Aloj等<sup>[6]</sup>的研究发现尽管T47D细胞系较A431细胞系高表达GLUT同时3-O-MG摄取的初速度较高。但A431细胞的FDG摄取都较T47D高,同时A431的HKI、KKII的mRNA表达水平也较高,表明至少在这两个细胞系中FDG的摄取与HK活性相关。在神经母细胞瘤细胞(NCB20)和神经节细胞瘤细胞培养<sup>[7]</sup>研究中表现,在葡萄糖液中葡萄糖的摄取与磷酸化速率一致,在使用DG时两种细胞都表现出对DG的摄取能力,表明该两种细胞葡萄糖代谢的限速步骤为葡萄糖的磷酸化。

胰岛素样生长因子(IGF)对细胞的存活、增殖、分化意义重大,脑局部注射胰岛素样生长因子可增强局部脑组织DG的摄取<sup>[8]</sup>,早期研究表明高度恶性的脑胶质瘤细胞HK活性比低度恶性的脑胶质瘤HK活性高,同时FDG的摄取能力较大<sup>[9]</sup>,应用Northern印迹法检测经IGF处理的C6胶质瘤细胞发现HKI基因表达增加同时酶量增加,显示出C6胶质瘤细胞对DG摄取与HK的正相关。

在C6胶质瘤细胞亚克隆研究中<sup>[10]</sup>发现GLUT和HK对于细胞摄取DG的限速作用取决于细胞的增殖特性。在生长快分化低的CL4与生长慢分化高的CL1对比研究中发现,CL4对3-

O-MG的转运速度较快。Northers印迹表明两者都高表达GLUT1的mRNA,但CL4表达的GLUT1较CL1更高,说明葡萄糖的转运可能是其限速步骤。

## 2 临床研究

许多临床实验在肿瘤细胞对FDG摄取与GLUT及HK表达关系上作了研究。Reisser等<sup>[11]</sup>对头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)进行免疫组化检测发现,FDG摄取增高同时GLUT1表达明显高于正常粘膜。同时Brown等<sup>[12]</sup>发现原发性乳腺癌细胞及其转移淋巴结细胞中GLUT1表达明显高于正常乳腺上皮细胞。后来在对经FDG-PET扫描后切除的非小细胞肺癌肿块的研究中发现,鳞癌细胞对FDG的摄取高于腺癌,同时GLUT1的表达前者为高。

Higash等<sup>[13]</sup>运用免疫检测方法对胰腺癌的GLUT1进行研究发现,切除标本的GLUT1免疫反应活性与FDG标准摄取值(SUV)呈正相关性。Reske等<sup>[14]</sup>对12例胰腺癌病人和15例水肿型胰腺炎病人比较研究时发现,胰腺癌病人对FDG摄取值高,同时GLUT1/GLUT4比值较高,但在FDG摄取的SUV与GLUT1mRNA水平上缺乏一致性。可能由于GLUT的活性最终取决于基因转录前后的调节,因而GLUT1活性与其mRNA实际水平不是绝对一致的。Fukunaga等<sup>[15]</sup>对11例食管癌的研究发现,代表FDG摄取的SUV与HK活性有显著相关性,在另一项脑膜研究中<sup>[17]</sup>发现HK与肿瘤增殖标志物Ki67有显著相关性,因此在肿瘤的侵袭性评估中可能有一定作用。

实体瘤血供通常较差,使得葡萄糖等营养物质供应较少。在正常神经细胞中,胞外的葡萄糖浓度较低,使得葡萄糖的转运能力有限,但在体外神经母细胞瘤及神经节细胞瘤研究中<sup>[7]</sup>发现甚至在胞外葡萄糖浓度低于1mM时HK仍表现出对葡萄糖聚集起关键作用。同时在原发性实体瘤中除了肿瘤细胞外还有宿主细胞包括纤维母细胞和免疫细胞如白细胞及巨噬细胞,体外的同种细胞系培养实验与体内的DGR掺入实验的结果差异可能与这些非肿瘤细胞对FDG摄取有关。

## 3 异种移植实验

来源人的肿瘤的细胞可在无胸腺鼠体内生长,作为异种移植其在小鼠体内与人体内具有不同的血供方式,由于FDG摄取有赖于血液供应,因而研究结果与人体的研究结果可能有出入。

Inezaki等<sup>[18]</sup>将C6胶质瘤细胞植入小鼠体内后发现肿瘤对DG的摄取较正常脑组织高,HK活性相应也较高。Chung等<sup>[19]</sup>比较三种生长于裸鼠中的人癌细胞系SNU-C5、和SNU-C4、和SCU-C2A,用免疫组化检测GLUT的表达及对HK的酶活性分析,结果表明SNU-5对FDG摄取最高,GLUT1表达最强。

Nelson等<sup>[20]</sup>将三种人肿瘤及一种鼠肿瘤移植入裸鼠并与正常鼠一起进行<sup>3</sup>H-DG掺入试验,DG摄取在肿瘤中都表现一致增高,但GLUT1的表达在肺部肿瘤较其余部位高十倍。<sup>3</sup>H-DG在心、脑、骨骼肌及肿瘤组织摄取较高,而这些组织G6Pase都较低,为了研究G6Pase是否为DG摄取的关键酶,他们又做了另一项实验,用G6Pase抑制剂钒酸盐处理细胞,结果发现<sup>3</sup>H-DG摄取增加,然而钒酸盐对磷酸酶有广泛的抑制作用,通过

去磷酸化作用可上调 GLUT 的表达<sup>[21]</sup> 使得 G6Pase 实验结果难以定性分析。

#### 4 对 FDG 摄取影响因素

有很多因素可影响肿瘤细胞对 FDG 摄取, 如肿瘤治疗、低氧甚至肿瘤本身的细胞密度可影响肿瘤的微环境及细胞的应激能力。因此造成肿瘤对 FDG 摄取的不稳定。有些氨基酸分子甚至生化反应的调节因子都有可能影响葡萄糖代谢和 DG 的摄取<sup>[22]</sup>。Haberkorn<sup>[23]</sup> 的研究表明使用抗肿瘤药物可以增加肿瘤对 FDG 的摄取。Fujibayashi<sup>[24]</sup> 的研究表明强的辐射同样会增加肿瘤对 FDG 的摄取。为了揭示其中的机制 Pasternak<sup>[25]</sup> 作了研究, 发现应激状态下细胞摄取 DG 水平上升伴有葡萄糖的转运的增加。辐射及抗肿瘤药可增加 GLUT 及 HK 表达而增加对 DG 的摄取。另外肿瘤内部普遍存在的低氧状态增加质膜上 GLUT 表达而使得 DG 的摄取增加<sup>[26]</sup>。这些结果表明糖酵解相关的蛋白酶活性增加必定会引起 DG 摄取的变化。

#### 5 结论

随着 FDG—PET 在肿瘤诊断及治疗效果评估中的运用越来越频繁, 使得肿瘤对 FDG 摄取的机制的探讨意义更加深远。外界条件的改变可控制肿瘤对 FDG 的摄取将对肿瘤的治疗产生重要意义。但同样可以观察到肿瘤成份的复杂性, 不同种类肿瘤细胞之间的差异, 相同肿瘤在不同个体甚至不同部位的表现特性都不可能完全一致, 这就使得在肿瘤方面的探索道路是长远的。

目前就肿瘤对 FDG 的摄取机制还没有统一结论, 大多数组织培养研究表明 HK 是其限速步骤, 临床中头、颈、乳腺、肺及胰腺肿瘤的研究表明 GLUT 是其限速步骤。当前对肿瘤的 FDG—PET 双期成像的研究较少。以及与结节病变和良性病变的鉴别阈值(SUV)的确定上仍有大量工作需要, G6Pase 在肿瘤对 DG 的摄取的作用研究较缺乏, 总的讲来肿瘤本身的复杂性决定了肿瘤对 FDG 摄取的限速步骤可能不是一成不变的。

#### 参考文献:

- [1] Strauss L G, Conti P S. The application of PET in clinical oncology[ J ]. J. Nucl. Med, 1991, 32, 623—648.
- [2] Smith T A D. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue[ J ]. Br J Biomed Sci, 1999, 56, 285—292.
- [3] Brown R S. Autoradiographic evaluation of the intra-tumoral distribution of 2—deoxy—d—glucose and monoclonal antibodies in xenografts of human ovarian adenocarcinoma[ J ]. J Nucl Med, 1993, 34, 75—82.
- [4] Bissonette P, Gagne H, Blais A, et al. 2—Deoxyglucose transport and metabolism in Caco2 cells[ J ]. Am J Physiol, 1996, 270, 153—162.
- [5] Waki A, Kato H, Yano R, et al. The importance of glucose transport activity as the rate limiting step of 2—deoxyglucose uptake in tumor cells in vitro[ J ]. Nucl Med Biol, 1998, 25, 593—597.
- [6] Aloj A, Caraco C, Jagoda E, et al. Glut—1 and hexokinase expression; Relationship with 2—fluoro—2—deoxy—d—glucose uptake in A431 and T47D cells in culture[ J ]. Cancer Res, 1999, 59, 4709—4714.
- [7] Whitesell R R, Ward M, McCall A L, et al. Coupled glucose transport and metabolism in cultured neuronal cells; Determination of the rate limiting step[ J ]. J Cereb blood. Flow Metabol, 1995, 15, 814—826.
- [8] Cohick W S, Clemmons D R. The insulin—link growth factors [ J ]. Ann Rev Physiol, 1993, 55, 131—153.

- [9] Graham J F, Cummings C J, Smith B H, et al. Regulation of hexokinase in cultured gliomas[ J ]. Neurosurgery, 1985, 17, 537—542.
- [10] Nagamatsu S, Nakamichi Y, Inoue N, et al. Rat C6 glioma cell growth is related to glucose transport and metabolism[ J ]. Biochem. J, 1996, 319, 477—482.
- [11] Reisser C, Eichhorn K, Herold—Mende C, et al. Glucose uptake in malignant tumors of the head and neck[ J ]. HNO, 1999, 47, 556—565.
- [12] Brown R S, Leung J Y, Kison P V, et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non—small cell lung cancer[ J ]. Nucl Med, 1999, 40, 556—565.
- [13] Higashi T, Honda T, Tamaki N, et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study[ J ]. J Nucl Med, 1998, 39, 1727—1735.
- [14] Reske S N, Grillenberger K G, Glatting G, et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma[ J ]. J Nucl Med, 1997, 38, 1344—1348.
- [15] Okazumi S, Isono K, Enomoto K, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine—18—fluorodeoxyglucose PET; Characterization of tumor and assessment of effect of treatment[ J ]. J Nucl Med, 1992, 33, 333—339.
- [16] Fukunaga T, Koide Y, Isono K, et al. Evaluation of oesophageal cancers using FDG—PET[ J ]. J Nucl. Med, 1998, 39, 1002—1007.
- [17] Tsuyuguchi N. Kinetic analysis of glucose metabolism by FDG—PET versus proliferation index of Ki67 in meningiomas—comparison with gliomas[ J ]. Osaka City Med, 1997, 43, 209—223.
- [18] Ikezaki K, Black K L, Conklin S G, et al. Histochemical evaluation of energy metabolism in rat glioma[ J ]. Neurol Res, 1992, 14, 289—293.
- [19] Chung J K, Lee Y J, Kim C, et al. Mechanisms related to FDG uptake of human colon cancers transplanted in nude mice[ J ]. J Nucl Med, 1999, 40, 339—346.
- [20] Nelson C A, Wang J Q, Leav I, et al. The interaction among glucose transport, hexokinase and glucose—6—phosphatase with respect to H—DG retention in murine tumor models[ J ]. Nucl Med Biol, 1996, 23, 533—541.
- [21] Berridge M V, Tan A S. Interleukin—3 facilitates glucose transport in a myeloid cell line by regulating the affinity of the glucose transporter for glucose; involvement of protein phosphorylation in transporter activation[ J ]. Biochem J, 1995, 305, 843—851.
- [22] Gonzalez M F. Inhibition of glycolysis by amino acids in ascites tumor cells; Specificity and mechanism[ J ]. J Biol Chem, 1993, 268, 7809—7817.
- [23] Haberkorn U. FDG uptake in vitro; Aspects of method and effects of treatment with gemcitabine[ J ]. J Nucl Med, 1994, 35, 1842—1850.
- [24] Fujibayashi Y. Transient increase in glycolytic metabolism in cultured tumor cells immediately after exposure to ionizing radiation; From gene expression to deoxyglucose uptake[ J ]. Radiat. Res, 1997, 147, 729—734.
- [25] Pasternak C A. Regulation of glucose uptake by stressed cells [ J ]. J Cell Physiol, 1991, 149, 324—331.
- [26] Clave A C. FDG uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia[ J ]. J Nucl Med, 1995, 36, 1625—1632.