

·论 著·

GLUT1在肝癌炎症性贫血患者中的表达及临床意义

洪淑芳 杜晓明 杨益敏 李凯强

[摘要] 目的 探讨促葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)在肝癌炎症性贫血患者血清中的表达,分析其临床意义。方法 收集84例肝癌住院患者,选取其中C-反应蛋白(CRP)高表达的患者72例,根据血红蛋白(Hb)水平分为贫血组和非贫血组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清中GLUT1、铁调素和白细胞介素-6(IL-6)表达水平。分析GLUT1与肝癌炎症性贫血的关系。结果 CRP高表达的肝癌患者中贫血发生率为43.06%(31/72)。贫血组血清中GLUT1、CRP、IL-6和铁调素表达水平均高于非贫血组(U 分别=323.00、459.00、312.50、336.00, P 均<0.05)。GLUT1与Hb呈负相关,与CRP、IL-6和铁调素均呈正相关,差异均有统计学意义(r 分别=-0.50、0.56、0.61、0.60, P 均<0.05)。结论 GLUT1过度表达可能在肝癌患者炎症性贫血中发挥重要作用。

[关键词] 肝癌; 炎症性贫血; 促葡萄糖转运蛋白1; 白细胞介素-6; 铁调素

Expression and clinical significance of GLUT1 in hepatocellular carcinoma patients with inflammatory anemia

HONG Shufang, DU Xiaoming, YANG Yiming, et al. Jinhua Central Blood Station, Blood Transfusion Research Institute, Jinhua 321000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and the clinical significance of glucose transporter 1 (GLUT1) in serum of hepatocellular carcinoma patients with inflammatory anemia. **Methods** Totally 84 patients with hepatocellular carcinoma were collected, and 72 patients with high expression of C-reactive protein (CRP) were selected and divided into anemia group and non-anemia group according to hemoglobin (Hb) level. The expression levels of GLUT1, hepcidin and interleukin -6 (IL-6) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between GLUT1 and inflammatory anemia of hepatocellular carcinoma was analyzed. **Results** The anemia incidence rate in patients with high CRP expression was 43.06% (31/72). The expression levels of GLUT1, CRP, IL-6 and hepcidin in serum of anemia group were higher than those of non-anemia group ($U=323.00, 459.00, 312.50, 336.00, P<0.05$). GLUT1 was negatively correlated with Hb, and positively correlated with CRP, IL-6 and hepcidin, all with statistical significance ($r=-0.50, 0.56, 0.61, 0.60, P<0.05$). **Conclusion** Over-expression of GLUT1 may play an important role in patients with liver cancer and inflammatory anemia.

[Key words] hepatocellular carcinoma; inflammatory anemia; glucose transporter 1; interleukin -6; hepcidin

肿瘤相关性贫血(cancer-related anemia, CRA)主要是指部分癌症患者在病情发展和治疗过程中发病机制不明的慢性贫血^[1]。据报道CRA发生率因癌症的类型和阶段而有所不同^[2]。其中,抗肿瘤

治疗可能是贫血的主要原因,并加剧了患者预先存在的贫血。而贫血也会促使癌症的进展复杂化,对治疗结果产生负面影响^[3]。肝癌患者也常伴有贫血,其会加剧癌症组织的乏氧程度,严重影响肝癌患者的治疗,死亡率较高^[4]。因此,CRA是一种被低估的慢性疾病,在癌症中有着重要的临床意义。CRA通常被称为炎症性贫血^[5]。据报道,促炎细胞因子是CRA发病的关键调控因素,导致红细胞生成素的产生受损^[6]。研究发现,来源于巨噬细胞的促炎

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.004.004

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2013ZL010)

作者单位:321000 浙江金华,金华市中心血站,金华市输血研究所(洪淑芳、杜晓明);浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)输血科(杨益敏、李凯强)

细胞因子促进肝脏合成铁调素,降低铁的利用率,导致贫血的发生^[7]。因此,慢性炎症下,促炎细胞因子和铁限制是CRA发生的关键。据报道,葡萄糖代谢是巨噬细胞炎症能力的关键驱动因子。促葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)是葡萄糖转运蛋白家族成员,在巨噬细胞中被Toll样受体激活后能够诱导活性氧累积和促炎介质的释放^[8]。GLUT1平衡线粒体氧化应激参与调节系统的铁稳态,与BMP1介导的肝铁沉积密切相关^[9]。另外一项研究表明,肝癌炎症发展与GLUT1、PGF和TKTL1等缺氧基因的调节轴密切相关^[10,11]。因此,GLUT1可能参与肝癌炎症性贫血的发展。目前,GLUT1在CRA中的表达情况尚未报道,本次研究针对肝癌患者中GLUT1与炎症性贫血的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年3月至2023年1月浙江省人民医院收治并确诊肝癌的84例患者,其中血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平异常升高的患者为72例。本研究获浙江省人民医院伦理委员会批准。纳入标准为:经病理检查确诊为肝癌;CRP异常升高。排除标准为:肾性贫血、溶血性贫血及其他导致出血的疾病(包括活动性或近期的出血)、感染。其中男性58例、女性14例;年龄中位数为64.50岁;肝癌分期T1期35例、T2期24例、T3/4期13例。

表1 肝癌贫血组和非贫血组中GLUT1、CRP、IL-6和铁调素的含量比较

组别	GLUT1/ng/mL	CRP/mg/L	IL-6/pg/mL	铁调素/ μ g/L
贫血组	0.93(0.73, 1.80)*	43.20(19.45, 81.85)*	69.41(31.67, 141.22)*	16.26(13.42, 20.55)*
非贫血组	0.61(0.51, 1.34)	29.60(19.70, 84.80)	27.00(12.09, 148.77)	12.98(12.34, 20.83)

注: *: 与非贫血组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见, 贫血组GLUT1、CRP、IL-6和铁调素水平明显高于非贫血组, 差异有统计学意义(U 分别=323.00、459.00、312.50、336.00, P 均 < 0.05)。

2.2 肝癌患者不同指标的相关性 肝癌患者贫血组Hb平均水平为(97.51 $\pm$ 15.48)g/L, 非贫血组Hb平均水平为(131.80 $\pm$ 12.58)g/L。Pearson相关性分析结果显示, GLUT1、CRP、IL-6和铁调素均与Hb呈负相关(r 分别=-0.50、-0.39、-0.43、-0.58, P 均 < 0.05); CRP、IL-6和铁调素均与GLUT1呈正相关(r 分别=0.56、0.61、0.60, P 均 < 0.05); IL-6和铁调素均与CPR呈正相关(r 分别=0.83、0.45, P 均 < 0.05); IL-6与铁调素呈正相关(r =

1.2 贫血的分级 以男性血红蛋白(hemoglobin, Hb)值 < 120 g/L和女性Hb < 110 g/L作为贫血的诊断标准。根据《中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)》^[12]对贫血程度进行分级: 0级(正常): Hb高于正常值下限; 1级(轻度): Hb处于90 g/L至正常值下限; 2级(中度): Hb处于60~90 g/L; 3级(重度): Hb处于30~60 g/L; 4级(极重度): Hb低于30 g/L。

1.3 方法 采集患者清晨空腹状态下静脉血5 mL, 置于EDTA-2K抗凝管中, 4 h内于离心机上以3 000 r/min离心5 min, 收集血浆, 置于-80℃保存。采用ELISA检测试剂盒检测血浆中白介素6(interleukin-6, IL-6)、GLUT1和铁调素的含量, 严格按照说明书进行操作。

1.4 统计学方法 使用Graphpad prism 8.0软件进行统计分析。计数资料使用例(%)表示, 计量资料呈非正态分布采用中位数(四位分数)表示, 呈正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间差异采用秩和检验或 t 检验。使用Pearson分析指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 72例CRP异常升高肝癌患者中, 贫血有31例, 占43.06%, 其中轻度贫血22例、中度贫血7例、重度贫血2例。肝癌贫血组和非贫血组中GLUT1、CRP、IL-6和铁调素的含量比较见表1。

0.43, $P < 0.05$)。

3 讨论

贫血通常被认为是癌症患者预后不良的独立预测因素。在本次研究中发现肝癌患者贫血的发生率为43.06%, 与国外报道相似^[13]。越来越多的证据表明, 炎症因子可以通过多种方式影响造血, 包括减少促红细胞生成素的产生、降低红系祖细胞对促红细胞生成素的反应以及改变糖代谢调节红细胞对分化刺激反应^[14,15]。GLUT1介导的葡萄糖代谢在巨噬细胞炎症反应中起到关键作用。GLUT1通过IkB1促进NF- κ B的激活诱导巨噬细胞分泌炎症因子, 如IL-6、iNOS等^[16]。本次研究结果显示, 贫血

组的 GLUT1、CRP 和 IL-6 水平高于非贫血组, GLUT1 与 CRP 和 IL-6 呈明显正相关, 这表明在较高的 CRP 水平下, 即活动性炎症状态下, GLUT1 水平急剧升高, 诱发细胞炎症因子释放, 从而引起贫血。

IL-6-STAT3 通路是机体组织损伤过程中促进先天性和获得性免疫的关键调控途径。据报道, IL-6 信号通过 JAK2-STAT3 刺激铁调素的基因转录, 诱发炎症性贫血的发生^[17]。而铁调素是维持组织和血液中铁平衡的主要调节剂, 包括膳食铁吸收、巨噬细胞对铁的回收以及肝脏铁的释放^[18]。一些研究证实, 铁调素调控途径在肿瘤炎症性贫血中发挥协同作用, 从巨噬细胞中释放回收铁并诱发低铁血症^[19,20]。本次研究发现贫血组的铁调素水平高于非贫血组, 铁调素与 GLUT1 呈明显正相关, 而铁调素与 Hb 呈明显负相关。结果表明 GLUT1 可能与铁调素介导的肝癌患者炎症性贫血相关, 但确切机制尚不清楚。

综上所述, GLUT1 可能通过 IL-6-STAT3-铁调素途径在肝癌患者炎症性贫血中发挥重要作用。本次研究仍存在一些缺点, 如样本量小和同质性差, 以及没有动物实验, 因此相关机制仍不清楚, 需要进一步研究。

参考文献

- Cheng Z, Yan M, Lu Y, et al. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia[J]. Hematology, 2020, 25(1): 134-138.
- Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, et al. Cancer related anemia: An integrated multitarget approach and lifestyle interventions[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 482.
- 郑康, 余春, 徐淑芬. 加味八珍汤对宫颈癌术后化疗患者(气血两虚型)炎症因子、免疫球蛋白及临床疗效的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(6): 517-520.
- Li L, Zhang WH, Meng FP, et al. Gastric metastasis of hepatocellular carcinoma with gastrointestinal bleeding after liver transplant: A case report[J]. Transplant Proc, 2015, 47(8): 2544-2547.
- Weiss G. Anemia of chronic disease[J]. New Engl J Med, 2005, 352: 1011-1023.
- Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study[J]. Haematologica, 2015, 100(1): 124-132.
- Andrews NC. Anemia of inflammation: The cytokine-hepcidin link[J]. J Clin Invest, 2004, 113: 1251-1253.
- Ma J, Wei K, Liu J, et al. Glycogen metabolism regulates macrophage-mediated acute inflammatory responses[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1769.
- Lv H, Wang Y, Liu J, et al. Exposure to a static magnetic field attenuates hepatic damage and function abnormality in obese and diabetic mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(6): 166719.
- Yang S, Qian L, Li Z, et al. Integrated multi-omics landscape of liver metastases[J]. Gastroenterology, 2023, 164(3): 407-423.e17.
- Wang K, Dai X, Yu A, et al. Peptide-based PROTAC degrader of FOXM1 suppresses cancer and decreases GLUT1 and PD-L1 expression[J]. J Exp Clin Oncol, 2022, 41(1): 289.
- 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[S]. 中国肿瘤临床, 2019, 17(46): 869-875.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European cancer anaemia survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(15): 2293-2306.
- Rinchai D, Altman MC, Konza O, et al. Definition of erythroid cell positive blood transcriptome phenotypes associated with severe respiratory syncytial virus infection[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(8): e244.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2022年版)[S]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(5): 388-390.
- Cornwell A, Ziolkowski H, Badieli A. Glucose transporter glut1-dependent metabolic reprogramming regulates lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages[J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 770.
- Wrighting D M, Andrews N C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3[J]. Blood, 2006, 108(9): 3204-3209.
- Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation[J]. Blood, 2014, 124(16): 2569-2574.
- Nemeth E, Valore E V, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein[J]. Blood, 2003, 101(7): 2461-2463.
- 钟柳君, 曾从丽, 陈齐兴, 等. 铁调素基因干扰对脓毒症小鼠淋巴细胞凋亡的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(5): 491-494.

(收稿日期 2023-10-09)

(本文编辑 葛芳君)