



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.005
China Journal of General Surgery, 2024, 33(7):1059-1069.

· 专题研究 ·

SLC2A1 在肝细胞癌中的表达及其临床意义

陈勇治, 柏斗胜

(江苏省苏北人民医院/扬州大学附属苏北人民医院 肝胆外科, 江苏 扬州 225009)

摘要

背景与目的: 溶质载体家族2成员1 (SLC2A1) 基因编码的葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1) 与糖酵解途径密切相关, 而糖酵解是恶性肿瘤供能的主要生理途径, 因此, SLC2A1 可能与多种恶性肿瘤的发生发展有关。鉴于SLC2A1在肝细胞癌(HCC)中的表达及生物学功能并不完全清楚, 本研究通过生物信息学方法和临床研究探讨SLC2A1在HCC中的表达及意义。

方法: 从癌症基因组图谱数据库(TCGA)下载HCC患者的RNA-seq数据与临床信息, 分析SLC2A1在HCC中的表达、预后价值, 以及对不同SLC2A1表达水平HCC患者差异表达基因做富集分析和相关性分析。收集江苏省苏北人民医院80例临床HCC患者的手术标本与临床病理资料, 分析SLC2A1在HCC中的表达情况, 以及SLC2A1表达水平与患者临床病理特征、预后的关系, 并筛选影响患者预后的独立危险因素。

结果: TCGA数据库分析结果显示, SLC2A1 mRNA在HCC中高表达, 并且高表达患者的总生存期($HR=2.50$, $95\% CI=1.76\sim3.56$, $P<0.001$)、疾病特异性生存期($HR=2.13$, $95\% CI=1.34\sim3.37$, $P=0.001$)和无复发间期($HR=1.42$, $95\% CI=1.05\sim1.93$, $P=0.025$)均明显差于低表达患者; 其表达水平与RNA甲基化、免疫细胞浸润程度有关(均 $P<0.05$)。80例患者临床病理资料的比较分析结果显示, SLC2A1蛋白在HCC组织中的表达明显高于癌旁组织($P<0.05$); SLC2A1表达水平与TNM分期、乙型病毒性肝炎和血管侵犯明显有关(均 $P<0.05$)。单因素分析显示, TNM分期($HR=1.921$, $95\% CI=1.365\sim1.554$, $P=0.01$)、血管侵犯($HR=1.925$, $95\% CI=1.253\sim2.958$, $P=0.003$)、乙型病毒性肝炎($HR=1.365$, $95\% CI=0.624\sim1.654$, $P=0.029$)、甲胎蛋白($HR=1.629$, $95\% CI=1.063\sim2.479$, $P=0.025$)和SLC2A1($HR=1.934$, $95\% CI=1.261\sim2.965$, $P=0.002$)与患者预后有关, 多因素分析表明, 血管侵犯($HR=1.657$, $95\% CI=1.036\sim2.652$, $P=0.035$)和SLC2A1($HR=1.753$, $95\% CI=1.132\sim2.715$, $P=0.012$)是HCC患者预后的独立危险因素。

结论: SLC2A1在HCC中高表达, 其高表达与患者不良预后密切相关。SLC2A1除了具有参与糖酵解功能外, 还可能具有多种生物学功能, 对其进一步研究有望为HCC的防治及预后评估找到新的靶点。

关键词

癌, 肝细胞; 葡萄糖转运体1型; 预后; 计算生物学

中图分类号: R735.7

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82373034)。

收稿日期: 2024-06-17; **修订日期:** 2024-07-11。

作者简介: 陈勇治, 江苏省苏北人民医院/扬州大学附属苏北人民医院博士研究生, 主要从事肝细胞癌诊疗方面的研究。

通信作者: 柏斗胜, Email: drbaidousheng@yzu.edu.cn

Expression of SLC2A1 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance

CHEN Yongzhi, BAI Dousheng

(Department of Hepatobiliary surgery, Northern Jiangsu People's Hospital/Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China)

Abstract

Background and Aims: The gene solute carrier family 2 member 1 (SLC2A1) encodes the glucose transporter 1 (GLUT1), which is closely related to the glycolysis pathway. Glycolysis is a primary physiological pathway for energy supply in malignant tumors. Therefore, SLC2A1 may be involved in the occurrence and development of various malignant tumors. Given that the expression and biological function of SLC2A1 in hepatocellular carcinoma (HCC) are not fully understood, this study was conducted to investigate the expression and significance of SLC2A1 in HCC through bioinformatics methods and clinical research.

Methods: The RNA-seq data and clinical information of HCC patients were downloaded from the TCGA database. The expression of SLC2A1 in HCC, its prognostic value, and the differentially expressed genes in HCC patients with different levels of SLC2A1 expression were analyzed through enrichment and correlation analysis. Surgical specimens and clinicopathologic data from 80 HCC patients treated at Northern Jiangsu People's Hospital were collected. The expression of SLC2A1 in HCC and its relationship with clinicopathologic characteristics and prognosis were analyzed. Independent risk factors affecting the prognosis of patients were also screened.

Results: The analysis of the TCGA database showed that SLC2A1 mRNA was highly expressed in HCC. Patients with high expression had significantly worse overall survival ($HR=2.50$, 95% $CI=1.76-3.56$, $P<0.001$), disease-specific survival ($HR=2.13$, 95% $CI=1.34-3.37$, $P=0.001$), and recurrence-free survival ($HR=1.42$, 95% $CI=1.05-1.93$, $P=0.025$) compared to those with low expression. The expression level of SLC2A1 was closely related to RNA methylation and the degree of immune cell infiltration (all $P<0.05$). Comparative analysis of clinical pathological data from 80 patients showed that the expression of SLC2A1 protein in HCC tissues was significantly higher than in adjacent non-tumor tissues ($P<0.05$). SLC2A1 expression level was significantly associated with TNM stage, hepatitis B infection, and vascular invasion (all $P<0.05$). Univariate analysis showed that TNM stage ($HR=1.921$, 95% $CI=1.365-1.554$, $P=0.01$), vascular invasion ($HR=1.925$, 95% $CI=1.253-2.958$, $P=0.003$), hepatitis B infection ($HR=1.365$, 95% $CI=0.624-1.654$, $P=0.029$), alpha-fetoprotein ($HR=1.629$, 95% $CI=1.063-2.479$, $P=0.025$), and SLC2A1 ($HR=1.934$, 95% $CI=1.261-2.965$, $P=0.002$) were associated with patient prognosis. Multivariate analysis indicated that vascular invasion ($HR=1.657$, 95% $CI=1.036-2.652$, $P=0.035$) and SLC2A1 ($HR=1.753$, 95% $CI=1.132-2.715$, $P=0.012$) were independent risk factors for the prognosis of HCC patients.

Conclusion: SLC2A1 is highly expressed in HCC, and its high expression is closely related to poor prognosis in patients. Besides its role in glycolysis, SLC2A1 may have various biological functions. Further research on SLC2A1 may potentially identify new targets for the prevention, treatment, and prognostic evaluation of HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Glucose Transporter Type 1; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌的主要类型, 其发病率呈逐年上升趋势, 是最严重的癌症类型之一^[1-2]。其发病的主要危险因素包括乙型病毒性肝炎、长期大量饮酒、慢性丙型肝炎、黄曲霉毒素或马兜铃酸等膳食毒素^[3-5], 主要治疗方法是手术切除或肝移植^[6]。尽管HCC的治疗、诊断和预后有了很大的改善, 但治疗效果仍不尽如人意。最新研究表明, CLSPN^[7]、跨膜蛋白201^[8]在HCC中高表达, 并且是独立的预后因素。因此, 发现更多新型的预后标志物有助于HCC的早期诊断和治疗, 具有重要的价值。

溶质载体家族2成员1 (solute carrier family 2 member 1, SLC2A1) 基因编码的葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1, GLUT1) 是一种具有高葡萄糖亲和力的葡萄糖转运蛋白, 可通过提高肿瘤细胞的糖酵解能力来促进肿瘤细胞的增殖^[9-10]。SLC2A1参与正常和恶性细胞的糖酵解, 并可影响其代谢^[11]。虽然SLC2A1在大多数正常组织中表达, 但其表达水平远远低于在恶性肿瘤中的表达量, 并可能预示复发或不良预后^[12]。近年来, 许多研究表明SLC2A1基因在多种恶性肿瘤细胞中过表达, 如卵巢癌^[13]、结直肠癌^[14]、胶质瘤^[15], 以及乳腺癌^[16]。虽然既往有研究者^[17]对SLC2A1在HCC的预后价值进行了生物信息学分析, 但是不够全面, 并且没有通过临床样本数据对其预后价值进行验证, 本研究对SLC2A1在HCC中的生物学功能进行了更完整的生物信息学分析, 并通过临床样本数据验证其预后价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

HCC患者SLC2A1的RNA-seq数据来源于癌症基因组图谱数据库 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov>)^[18]。收集2015年1月—2018年1月80例在苏北人民医院行根治性手术切除的HCC患者的临床病理资料。纳入标准: (1)行HCC根治性切除, 且术后病理确诊; (2)无远处转移; (3)随访资料及临床资料完整。排除标准: (1)手术中未行相应部位淋巴结清扫; (2)合并有其他肿瘤; (3)死于其他疾病失访患者。对所有患者从术后开始, 连续电话随访4年。本研究通过苏北人民医院伦理委员会批准[伦理号: SCXK (苏) 2022-0044]。

1.2 SLC2A1的表达分析和生成分析

用stats[4.2.1]完成SLC2A1的表达分析, ggplot2[3.3.6]包对数据进行可视化。用survival[3.3.1]进行生存分析, 并进行比例风险假设检验和拟合生存回归; 结果用survminer包以及ggplot2[3.3.6]包进行可视化。

1.3 富集分析

从TCGA数据中提取SLC2A1对应分子的数据。然后, 采用DESeq2包对选择的公共数据的原始Counts矩阵进行差异分析。在筛选出差异常表达基因后, 选取与SLC2A1最密切相关的450个基因, clusterProfiler[4.4.4]包对相关基因进行GO和KEGG富集分析。

1.4 免疫相关性分析

TIMER数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer>) 包括来自TCGA数据库的基因表达谱; 用于评估恶性肿瘤中免疫细胞的浸润状态及其临床疗效^[19-20]。本文用TIMER数据库评估SLC2A1表达水平和免疫细胞浸润程度的相关性。

1.5 免疫组化分析

将肿瘤组织和正常组织样本行免疫组化前, 用福尔马林固定、石蜡包埋。将蜡块标本切成4 μm厚的薄片。将样本组织切片进行脱蜡处理, 接下来对其进行抗原修复, 然后添加内源性过氧化物酶阻断剂用来阻断内源性过氧化物酶活性。阻断抗原后, 加入SLC2A1的一抗 (Rabbit, 1:1 200, No. abs118441, absin, 中国), 4℃冰箱中孵育过夜; 再加入二抗 (Rabbit, 1:2 000, No. abs50038, absin, 中国) 室温下孵育1.5 h; 随后加入辣根酶标记链霉亲和素工作液促进抗原抗体结合。最后采用DAB显色试剂盒 (ZLI-9018, ZSBIO) 和苏木精染色液 (BA4097, Baso) 染色检测免疫反应细胞。Aipathwell®软件分析染色强度。免疫组化评分标准, 阳性细胞百分比对应的值: 阳性细胞数<5%算为0分, 5%~25%为1分, >25%~50%为2分, >50%~75%为3分, >75%为4分。

1.6 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件进行数据分析, 先进行秩和检验、 χ^2 检验对相关危险因素进行单因素分析, 对差异有统计学意义的因素再采用多因素条件Cox回归分析。用Kaplan-Meier法分析生存信息并绘制生存曲线, 组间生存曲线的比较采用Log-rank检验。所有检测均为双侧概率检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SLC2A1在HCC中的表达

TCGA数据库中, 泛癌RNA-seq数据显示, SLC2A1 mRNA在多种肿瘤中出现高表达(图1A); SLC2A1 mRNA在HCC中的表达高于癌旁正常组织

($P<0.001$) (图1B-C); SLC2A1 mRNA表达与TNM分期呈现正相关, TNM分期越高、SLC2A1 mRNA表达越高($P<0.05$) (图1D)。80例临床HCC患者的肿瘤组织和癌旁组织进行免疫组化分析进一步验证了SLC2A1在HCC组织中高表达(图1E-F)。

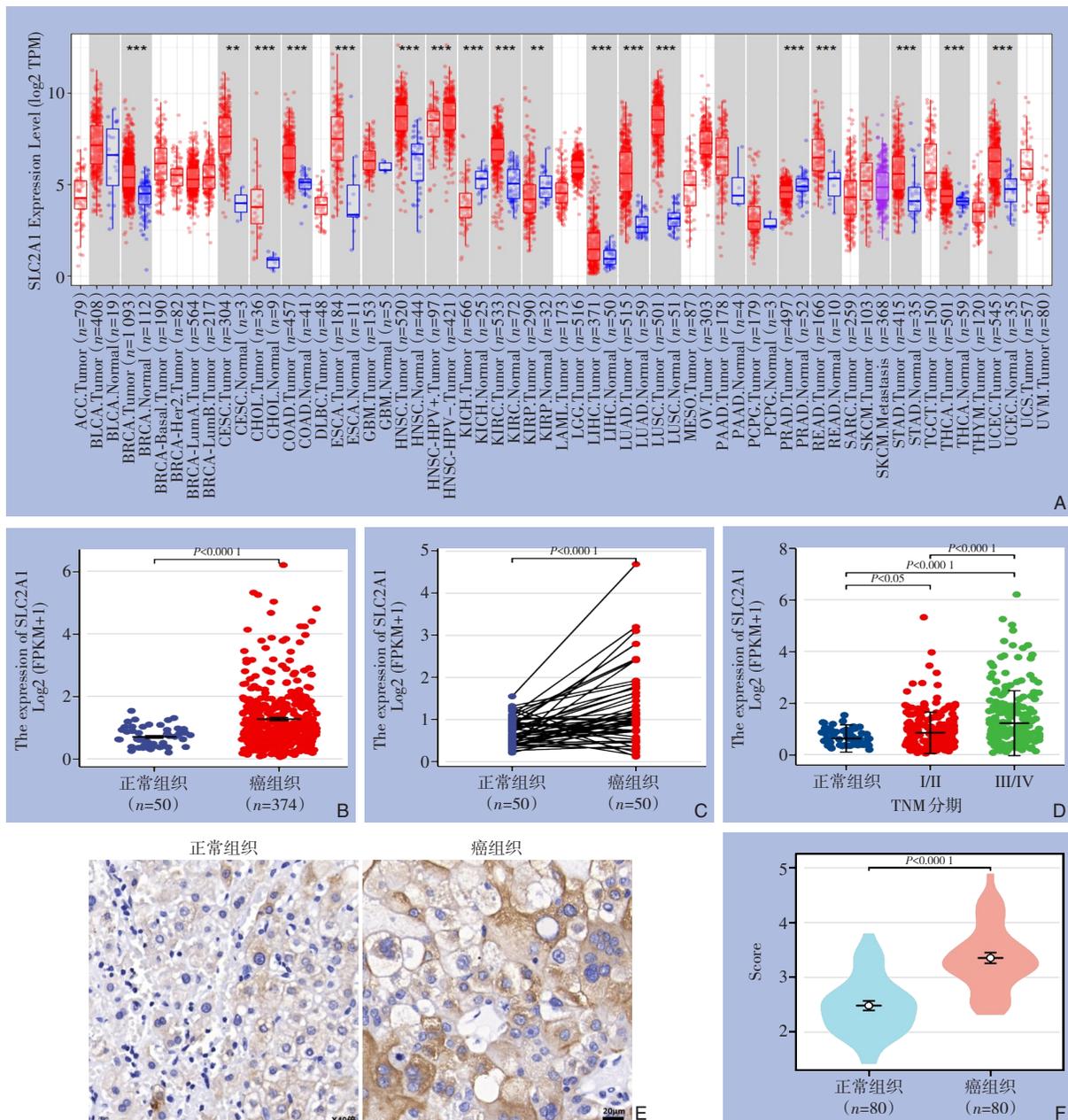


图1 SLC2A1表达分析 A: SLC2A1 mRNA在泛癌中的表达; B: SLC2A1 mRNA在正常组织和HCC组织中的表达; C: SLC2A1 mRNA在正常组织和HCC组织中表达水平的配对分析; D: 不同TNM分期患者SLC2A1 mRNA表达水平; E: HCC组织与癌旁组织SLC2A1表达的免疫组化分析($\times 40$); F: 80对HCC组织和癌旁组织SLC2A1免疫组化染色的定量分析

Figure 1 SLC2A1 expression analysis A: Expression of SLC2A1 mRNA in pan-cancer; B: Expression of SLC2A1 mRNA in normal tissues and HCC tissues; C: Paired analysis of SLC2A1 mRNA expression levels in normal and HCC tissues; D: SLC2A1 mRNA expression levels in patients with different TNM stages; E: Immunohistochemical analysis of SLC2A1 expression in HCC tissues and adjacent non-tumor tissues ($\times 40$); F: Quantitative analysis of immunohistochemical staining of SLC2A1 in 80 pairs of HCC and adjacent non-tumor tissues

2.2 入组患者的基本临床病理特征

根据免疫组化染色强度将临床样本 80 例患者平均分为高表达组和低表达组。分析 SLC2A1 表达水平与 HCC 临床病理特征之间的关系,结果显示,

SLC2A1 表达水平与 TNM 分期 ($P=0.018$)、乙型病毒性肝炎 ($P=0.004$) 和血管侵犯 ($P=0.001$) 明显有关 (表 1)。

表 1 SLC2A1 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系[n (%)]

Table 1 Relationship between SLC2A1 expression and clinicopathologic characteristics of HCC patients [n (%)]

因素	低表达(n=40)	高表达(n=40)	P	因素	低表达(n=40)	高表达(n=40)	P
性别				肿瘤数量			
女	24(60.0)	17(42.5)	0.825	单发	26(65.0)	27(67.5)	0.113
男	16(40.0)	23(57.5)		多发	14(35.0)	13(32.5)	
年龄(岁)				AFP(ng/mL)			
≤60	15(37.5)	13(32.5)	0.435	≤400	10(25.0)	11(27.5)	0.847
>60	25(62.5)	27(67.5)		>400	30(75.0)	29(72.5)	
TNM 分期				肝功能 Child-Pugh 分级			
I/II	21(52.5)	17(42.5)	0.018	A 级	18(45.0)	16(40.0)	0.360
III/IV	19(47.5)	23(57.5)		B 级	12(30.0)	15(37.5)	
乙型病毒性肝炎				C 级	10(25.0)	9(22.5)	
有	35(87.5)	33(82.5)	0.004	肝硬化			
无	5(12.5)	7(17.5)		有	21(52.5)	17(42.5)	0.641
肿瘤大小(cm)				无	19(47.5)	23(57.5)	
≤5	14(35.0)	12(30.0)	0.125	血管侵犯			
>5	26(65.0)	28(70.0)		有	9(22.5)	7(17.5)	0.001
				无	31(77.5)	33(82.5)	

2.3 SLC2A1 在 HCC 患者中的预后价值

首先,通过 Kaplan-Meier 生存分析研究 SLC2A1 高表达和低表达患者的总生存期 (OS)、疾病特异性生存期 (DSS) 和无复发间期 (PFI)。TCGA 数据结果显示,高表达组与低表达组相比具有较差的 OS ($HR=2.50$, $95\% CI=1.76\sim3.56$, $P<0.001$)、DSS ($HR=2.13$, $95\% CI=1.34\sim3.37$, $P=0.001$) 和 PFI ($HR=1.42$, $95\% CI=1.05\sim1.93$, $P=0.025$) (图 2A)。临床样本资料分析结果显示,高表达组比低表

达组有较差的 OS ($HR=1.934$, $95\% CI=1.261\sim2.965$, $P=0.002$) (图 2B)。另外,在 T4 期、N1 期、M1 期和血管侵犯的患者中,SLC2A1 高表达组同样具有较差的 OS ($P<0.05$) (图 3)。对相关危险因素行单因素和多因素 Cox 回归分析,其结果提示 SLC2A1 mRNA 表达是 HCC 患者 OS 的独立危险因素 ($HR=1.753$, $95\% CI=1.132\sim2.715$, $P=0.012$);此外,血管侵犯 ($HR=1.925$, $95\% CI=1.253\sim2.958$, $P=0.035$) 也是独立危险因素 (表 2)。

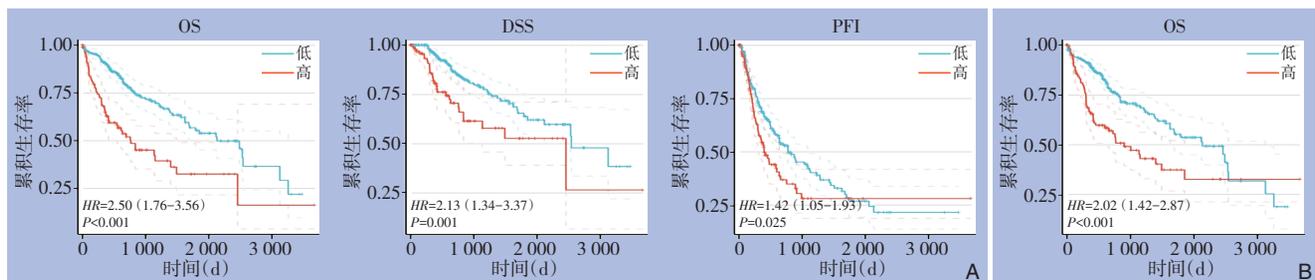


图 2 SLC2A1 表达与 HCC 的预后的关系分析 A: TCGA 数据分析; B: 临床样本分析

Figure 2 Analysis of the relationship between SLC2A1 expression and HCC prognosis A: TCGA data analysis; B: Clinical sample analysis

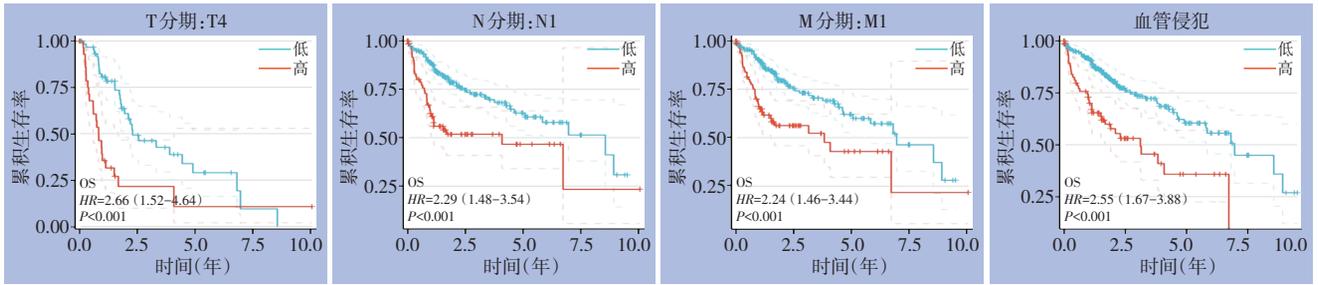


图3 SLC2A1表达与HCC各亚组预后的关系

Figure 3 Relationship between SLC2A1 expression and prognosis of HCC subgroups

表2 OS相关因素的单因素和多因素Cox回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of factors related to OS

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.992(0.973~1.011)	0.405	—	—
性别	1.700(0.821~3.522)	0.153	—	—
TNM分期	1.921(1.365~1.554)	0.010	1.365(1.221~2.365)	0.055
血管侵犯	1.925(1.253~2.958)	0.003	1.657(1.036~2.652)	0.035
乙型病毒性肝炎	1.365(0.624~1.654)	0.029	—	—
AFP	1.629(1.063~2.479)	0.025	1.362(0.861~2.157)	0.187
SLC2A1	1.934(1.261~2.965)	0.002	1.753(1.132~2.715)	0.012

2.4 差异表达基因的筛选及富集分析

为进一步探讨 SLC2A1 在 HCC 中的生物学功能，分析 SLC2A1 高表达和 SLC2A1 低表达样本中的差异表达基因。以 $|\log FCI| > 2$ 、校正 $P < 0.05$ 为筛选标准，共鉴定出 473 个差异表达基因（448 个基因表达上调、25 个基因表达下调）；并绘制火山图（图 4A）和热图（图 4B）表示差异表达基因的表

达情况。然后，从差异表达基因中选取 SLC2A1 密切相关的 450 个基因进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。GO 富集分析表明这些基因主要参与 cell adhesion molecule binding、DNA replication、RNA 甲基化等生物学过程（图 5A）。KEGG 通路富集分析表明其主要富集于 cell cycle、ribosome、P53 等信号通路（图 5B）。

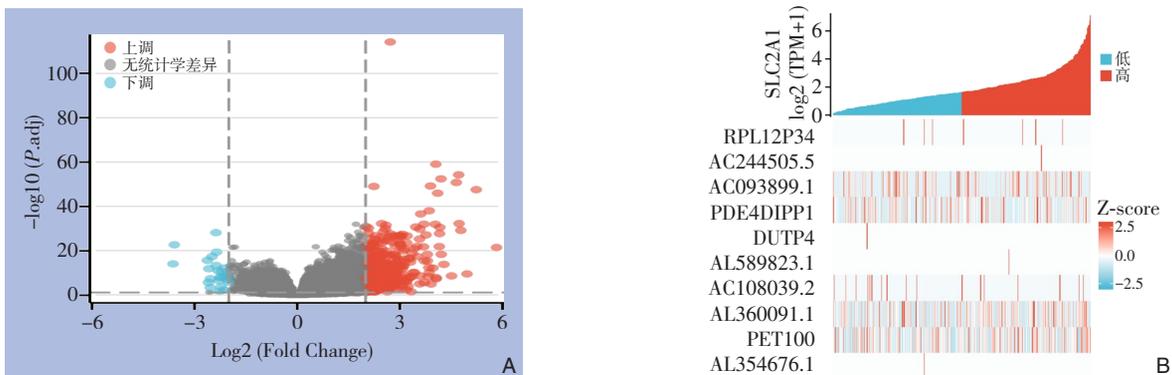


图4 差异表达基因分析 A: 火山图; B: 热图

Figure 4 Differentially expressed gene analysis A: Volcano plot; B: Heatmap

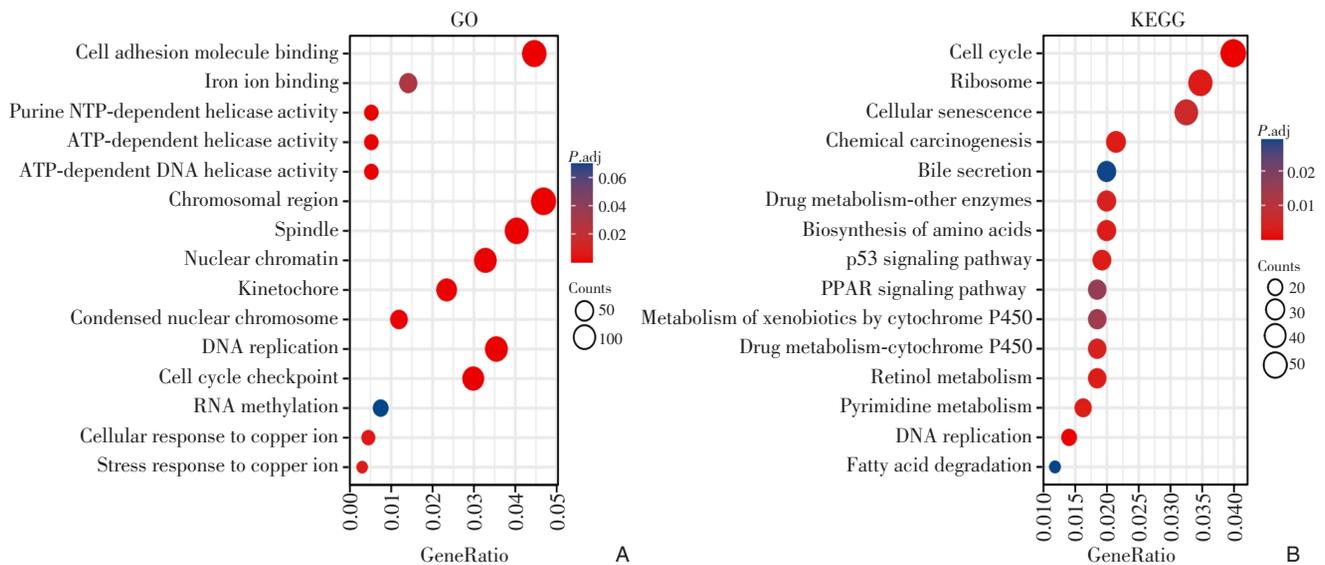


图5 差异表达基因的富集分析 A: GO富集分析; B: KEGG富集分析

Figure 5 Enrichment analysis of differentially expressed genes A: GO enrichment analysis; B: KEGG enrichment analysis

2.5 SLC2A1 表达与 m6A RNA 甲基化修饰的相关性

m6A RNA 甲基化修饰在 HCC 的发展中具有重要作用,且富集分析显示大量差异表达基因富集于 RNA 甲基化。因此,本研究进一步分析 TCGA 数据库,探讨 SLC2A1 与 20 个 m6A 相关基因在 HCC 中表达水平之间的相关性。结果显示,SLC2A1 表达水平与 16 个 m6A 相关基因呈明显正相关,包括 METTL3 ($r=0.225$, $P<0.01$)、WTAP ($r=0.355$, $P<0.01$)、VIRMA ($r=0.221$, $P<0.01$)、RBM15 ($r=0.345$, $P<0.01$)、RBM15B ($r=0.267$, $P<0.01$)、YTHDC1 ($r=0.306$, $P<0.01$)、YTHDC2 ($r=0.159$, $P<0.01$)、YTHDF1 ($r=0.292$, $P<0.01$)、YTHDF2 ($r=0.472$, $P<0.01$)、HNRNPC ($r=0.316$, $P<0.01$)、IGF2BP1 ($r=0.143$, $P<0.01$)、IGF2BP2 ($r=0.204$, $P<0.01$)、IGF2BP3 ($r=0.343$, $P<0.01$)、RBMX ($r=0.431$,

$P<0.01$)、HNRNPA2B1 ($r=0.338$, $P<0.01$) 和 FTO ($r=0.289$, $P<0.01$) (图 6A)。接下来,根据 SLC2A1 的表达将 374 例 HCC 样本分为高、低表达组,每组 187 例。分析 20 个 m6A 相关基因在 SLC2A1 高表达组和低表达组中的差异表达,其结果表明 SLC2A1 高表达组中 20 个 m6A 相关基因的表达均高于低表达组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$) (图 6B-C)。

2.6 SLC2A1 与肿瘤微环境的相关性

免疫细胞浸润是肿瘤微环境的重要组成部分^[21],为探讨 SLC2A1 是否参与 HCC 肿瘤微环境的调控,使用 TIMER 2.0 数据库分析 SLC2A1 与不同免疫细胞浸润水平的相关性;结果显示:SLC2A1 的表达和 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关(图 7)。

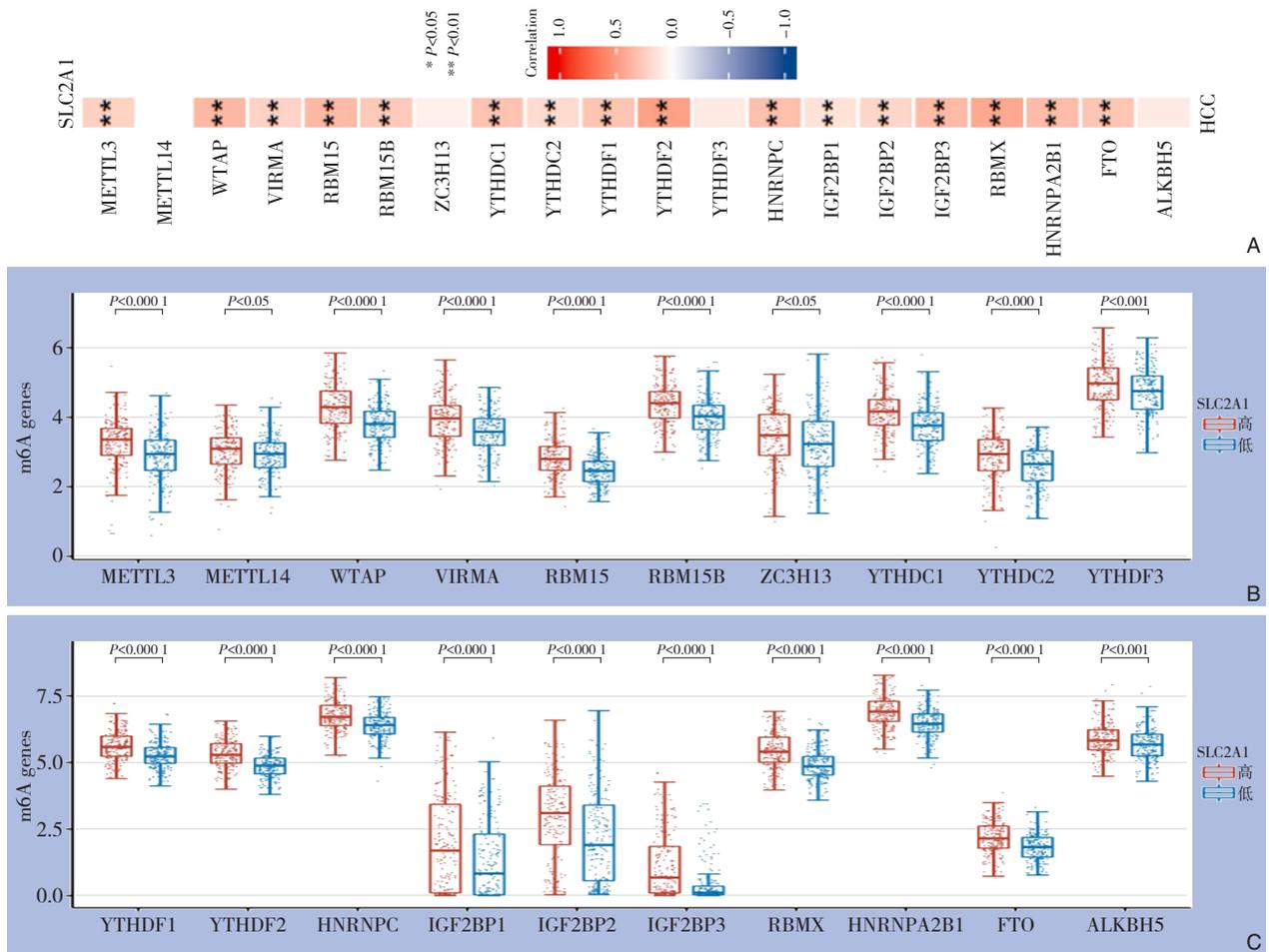


图 6 SLC2A1 表达与 m6A RNA 甲基化修饰的相关性分析 A: SLC2A1 与 m6A 相关基因的相关性; B-C: m6A 相关基因在 SLC2A1 高低表达组中的差异表达

Figure 6 Correlation analysis between SLC2A1 expression and m6A RNA methylation modification A: Correlation between SLC2A1 and m6A-related genes; B-C: Differential expression of m6A-related genes in high and low SLC2A1 expression groups

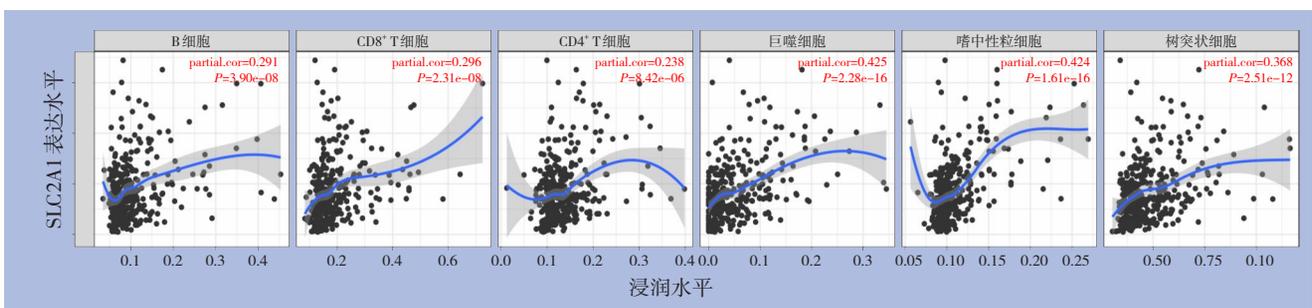


图 7 SLC2A1 表达与免疫细胞浸润水平的相关性分析

Figure 7 Correlation analysis between SLC2A1 expression and immune cell infiltration levels

3 讨论

糖酵解水平的增加是肿瘤细胞糖酵解代谢的主要特征之一^[22], SLC2A1 是肿瘤糖代谢的关键基因之一, 它促进肿瘤细胞的糖酵解从而影响肿瘤

细胞的生长和转移^[23-24]。早期研究发现 SLC2A1 蛋白与多种恶性肿瘤的发生和发展有关, 但 SLC2A1 在 HCC 中的作用机制目前尚不充分。本研究对 SLC2A1 在 HCC 中的表达、预后价值进行了综合分析。

研究^[25]发现, SLC2A1在肿瘤中的高表达与肿瘤TNM分期、血管侵犯、淋巴结转移等临床病理特征相关。在本研究中, 基于TCGA数据发现: 与正常组织相比SLC2A1 mRNA在HCC中高表达, 并且TNM分期、乙型病毒性肝炎、肿瘤的血管侵犯均会影响SLC2A1的表达; 并且通过免疫组化分析进一步验证了SLC2A1在HCC中高表达。SLC2A1的预后价值是研究不可缺少的一部分, SLC2A1在肿瘤中的高表达通常与预后不良相关^[26-27]。Liu等^[28]表明SLC2A1是食管癌预后不良的生物标志。本研究通过Kaplan-Meier生存分析和Cox回归分析来评估SLC2A1在HCC中的预后价值。从TCGA数据分析来看, SLC2A1高表达患者有较差的OS、DSS、PFI; 随后收集80例患者预后资料进行预后分析进一步验证此结论。对相关临床病理因素进行单因素和多因素Cox回归分析发现SLC2A1、TNM分期和血管侵犯是HCC患者的独立预后因素。另外, 在亚组分析中发现T4期、N2期、M1期、血管侵犯患者中SLC2A1高表达组同样具有较差的OS。

迄今为止, 关于SLC2A1在恶性肿瘤中的作用机制研究主要集中在糖酵解方面。为进一步研究其在HCC中的生物学功能, 首先分析了SLC2A1高低表达组中的差异表达基因。共鉴定出473个差异表达基因, 其中448个基因表达上调, 25个基因表达下调。随后对与SLC2A1密切相关的基因进行富集分析, 发现主要富集于DNA replication、RNA甲基化、P53信号通路, cell cycle信号通路等。m6A RNA甲基化是一种重要的mRNA修饰, 在肿瘤增殖和迁移等生物学过程中发挥着非常重要的作用^[29], 并且m6A RNA甲基化在HCC的发生发展中起着重要作用^[28]。本研究通过TCGA数据库分析发现HCC中SLC2A1与m6A相关基因密切相关性, 且在SLC2A1高表达组与低表达组中, m6A相关基因的差异表达存在统计学差异。研究^[30]发现, SLC2A1可参与HCC的免疫浸润和m6A甲基化修饰。综上所述, SLC2A1除了具有参与糖酵解功能外, 还可能具有多种生物学功能。

恶性肿瘤中的免疫细胞浸润会影响化疗、放疗、免疫治疗的有效性以及癌症患者的预后^[31-33]。在大多数癌症中, SLC2A1与肿瘤免疫微环境中的中性粒细胞和树突状细胞呈正相关, TME中的嗜中性粒细胞和树突状细胞可促进肿瘤的增殖和转移^[34-37]。Ancey等^[34]发现, 肺癌的放疗耐药性依赖

于肿瘤相关嗜中性粒细胞中SLC2A1介导的葡萄糖摄取。Sun等^[37]发现, 磷酸化SLC2A1通过激活TGFβ1/p38MAPK/MMP2/9信号轴, 增强乳腺癌中免疫细胞的糖酵解活性, 促进癌细胞侵袭。在研究肝癌免疫微环境的影响时, 本研究的结果表明SLC2A1的表达与B细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突状细胞等呈正相关。虽然SLC2A1和免疫细胞浸润呈正相关, 但是高表达患者预后具有较差的预后; 因此SLC2A1影响患者预后的机制需要进一步研究, 这也是本文最主要的局限性所在。同时本研究中临床样本量相对较少, 需要扩充样本量进一步验证其预后价值。

综上所述, SLC2A1在HCC中高表达, 并且高表达与预后不良相关。SLC2A1有望成为HCC患者不良预后的新型生物标志物。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 柏斗胜负责论文设计、基金提供; 陈勇治负责数据分析、文章撰写等。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- [2] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360):1345-1362. doi:10.1016/s0140-6736(22)01200-4.
- [3] Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(12):864-884. doi:10.1038/s41571-023-00825-3.
- [4] Lou WY, Liu JX, Ding BS, et al. Identification of potential miRNA-mRNA regulatory network contributing to pathogenesis of HBV-related HCC[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):7. doi:10.1186/s12967-018-1761-7.
- [5] Vandembulcke H, Moreno C, Colle I, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 543-551. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.031.
- [6] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):

- 358–380. doi:10.1002/hep.29086.
- [7] Shi YL, Wang YZ, Niu KY, et al. How CLSPN could demystify its prognostic value and potential molecular mechanism for hepatocellular carcinoma: a crosstalk study[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 172:108260. doi:10.1016/j.compbiomed.2024.108260.
- [8] 孙丹, 费浩然, 仲成成, 等. 跨膜蛋白201在肝细胞癌中的表达及其预后意义与作用机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):61–73. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.008.
- Sun D, Fei HR, Zhong CC, et al. Expression and of transmembrane protein 201 in hepatocellular carcinoma and its prognostic significance and action mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1): 61–73. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.01.008.
- [9] Wang Q, Chen C, Ding QQ, et al. METTL3-mediated m6A modification of HDGF mRNA promotes gastric cancer progression and has prognostic significance[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1193–1205. doi:10.1136/gutjnl-2019-319639.
- [10] Wu X, Shen J, Jiang XY, et al. Targeting GLUT1 degradation with assembling glycopeptide for cancer inhibition[J]. *Chem Eng J*, 2024, 493:152479. doi:10.1016/j.cej.2024.152479.
- [11] Shen CQ, Xuan BQ, Yan TT, et al. m6A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 72. doi:10.1186/s12943-020-01190-w.
- [12] Pereira KM, Chaves FN, Viana TS, et al. Oxygen metabolism in oral cancer: HIF and GLUTs (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 311–316. doi:10.3892/ol.2013.1371.
- [13] Rudlowski C, Moser M, Becker AJ, et al. GLUT1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer[J]. *Oncology*, 2004, 66(5):404–410. doi:10.1159/000079489.
- [14] van Laarhoven HWM, Kaanders JHAM, Lok J, et al. Hypoxia in relation to vasculature and proliferation in liver metastases in patients with colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2):473–482. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.982.
- [15] Pliszka M, Szablewski L. Glucose transporters as a target for anticancer therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 4184. doi: 10.3390/cancers13164184.
- [16] Avanzato D, Pupo E, Ducano N, et al. High USP6NL levels in breast cancer sustain chronic AKT phosphorylation and GLUT1 stability fueling aerobic glycolysis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3432–3444. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3018.
- [17] Peng Q, Hao LY, Guo YL, et al. Solute carrier family 2 members 1 and 2 as prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma associated with immune infiltration[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(13):3989–4019. doi:10.12998/wjcc.v10.i13.3989.
- [18] Jamieson A, McAlpine JN. Molecular profiling of endometrial cancer from TCGA to clinical practice[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(2):210–216. doi:10.6004/jnccn.2022.7096.
- [19] Li B, Severson E, Pignon JC, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):174. doi:10.1186/s13059-016-1028-7.
- [20] Li TW, Fan JY, Wang BB, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108–e110. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0307.
- [21] Zhang W, Shen YM, Huang HH, et al. A Rosetta stone for breast cancer: prognostic value and dynamic regulation of neutrophil in tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1779. doi: 10.3389/fimmu.2020.01779.
- [22] Li ZY, Zhang HF. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2):377–392. doi:10.1007/s00018-015-2070-4.
- [23] Ooi AT, Gomperts BN. Molecular pathways: targeting cellular energy metabolism in cancer via inhibition of SLC2A1 and LDHA[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11):2440–2444. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1209.
- [24] Wu LJ, Jin YT, Zhao X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to Tcell-mediated bystander killing via TNF- A[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1580–1596. doi:10.1016/j.cmet.2023.07.001.
- [25] Berlth F, Mönig S, Pinther B, et al. Both GLUT-1 and GLUT-14 are independent prognostic factors in gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3):S822–S831. doi: 10.1245/s10434-015-4730-x.
- [26] Osugi J, Yamaura T, Muto S, et al. Prognostic impact of the combination of glucose transporter 1 and ATP citrate lyase in node-negative patients with non-small lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(3):310–318. doi:10.1016/j.lungcan.2015.03.004.
- [27] LaRue MM, Parker S, Puccini J, et al. Metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages by collagen turnover promotes fibrosis in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(16):e2119168119. doi:10.1073/pnas.2119168119.
- [28] Liu XS, Gao Y, Wu LB, et al. Comprehensive analysis of GLUT1 immune infiltrates and ceRNA network in human esophageal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 665388. doi: 10.3389/fonc.2021.665388.
- [29] Chen DH, Zhang JG, Wu CX, et al. Non-coding RNA m6A modification in cancer: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 778582. doi: 10.3389/fcell.2021.778582.
- [30] Zheng HS, Long GJ, Zheng YZ, et al. Glycolysis-related SLC2A1 is a potential pan-cancer biomarker for prognosis and immunotherapy[J]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5344. doi: 10.3390/

- cancers14215344.
- [31] Waniczek D, Lorenc Z, Śnietura M, et al. Tumor-associated macrophages and regulatory T cells infiltration and the clinical outcome in colorectal cancer[J]. Arch Immunol Ther Exp, 2017, 65(5):445-454. doi:10.1007/s00005-017-0463-9.
- [32] Zhang H, Liu H, Shen ZB, et al. Tumor-infiltrating neutrophils is prognostic and predictive for postoperative adjuvant chemotherapy benefit in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg, 2018, 267(2): 311-318. doi:10.1097/SLA.0000000000002058.
- [33] Lyu LJ, Yao J, Wang M, et al. Overexpressed pseudogene HLA-DPB2 promotes tumor immune infiltrates by regulating HLA-DPB1 and indicates a better prognosis in breast cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10:1245. doi:10.3389/fonc.2020.01245.
- [34] Ancey PB, Contat C, Boivin G, et al. GLUT1 expression in tumor-associated neutrophils promotes lung cancer growth and resistance to radiotherapy[J]. Cancer Res, 2021, 81(9): 2345-2357. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2870.
- [35] Biffi G, Tuveson DA. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1): 147-176. doi: 10.1152/physrev.00048.2019.
- [36] Kaltenmeier C, Yazdani HO, Morder K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 12: 785222. doi: 10.3389/fimmu.2021.785222.
- [37] Sun KX, Tang SF, Hou YX, et al. Oxidized ATM-mediated glycolysis enhancement in breast cancer-associated fibroblasts contributes to tumor invasion through lactate as metabolic coupling[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 370-383. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.025.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:陈勇治,柏斗胜.SLC2A1在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J].中国普通外科杂志,2024,33(7):1059-1069. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.005

Cite this article as: Chen YZ, Bai DS. Expression of SLC2A1 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(7): 1059-1069. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.07.005

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表述可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部