

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.003

文章编号: 1005-8982(2020)23-0011-05

临床研究·论著

SLC2A1 基因多态性与河南汉族人群 非小细胞肺癌的关系

刘梦华, 李彦鹏, 韩星敏

(郑州大学第一附属医院 核医学科, 河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 考察葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1) 的基因 *SLC2A1* XbaI G>T 和 -2841 A>T 基因多态性与非小细胞肺癌的关系。 **方法** 应用 PCR 和基因测序技术检测 112 例河南汉族人群非小细胞肺癌患者 *SLC2A1* 基因 XbaI G>T 和 -2841 A>T 多态性, 统计其基因型及等位基因频率, 并比较腺癌与鳞癌的基因型和等位基因频率, 以及各期的非小细胞肺癌的基因型和等位基因频率。 **结果** *SLC2A1* 基因 XbaI G>T 多态性位点 GG、GT、AA 基因型频率分别为 53.6%、43.8% 和 2.6%, G、T 等位基因频率分别为 75.4% 和 24.6%; -2841 A>T 多态性位点 AA、AT、TT 基因型频率分别为 50.0%、41.0% 和 9.0%, A、T 等位基因频率分别是 71.0% 和 29.0%。腺癌与鳞癌的 XbaI G>T 和 -2841 A>T 基因型及等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各期非小细胞肺癌患者的 XbaI G>T 和 -2841 A>T 基因型及等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 河南汉族人群非小细胞肺癌的发生、发展与 XbaI G>T 及 -2841 A>T 多态性没有关系。

关键词: 非小细胞肺癌; *SLC2A1* 基因; 基因多态性; 河南; 汉族

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Association of single nucleotide polymorphisms of *SLC2A1* gene with non small cell lung cancer in Henan Han nationality

Meng-hua Liu, Yan-peng Li, Xing-min Han

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the association of GLUT1 protein XbaI G>T and -2841 A>T gene polymorphisms with non-small cell lung cancer in Henan Han nationality. **Methods** The polymorphisms of XbaI G>T and -2841 A>T of *SLC2A1* gene were detected by PCR and gene sequencing in 112 patients with NSCLC. The genotype and allele frequencies of *SLC2A1* gene were analyzed. The genotype and allele frequencies of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were compared, as well as the genotype and allele frequencies of NSCLC at different stages. **Results** The genotype frequencies of GG, GT, AA, G and T in XbaI G > T polymorphism loci of *SLC2A1* gene were 53.6%, 43.8%, 2.6%, 75.4% and 24.6% respectively, and the genotype frequencies of AA, AT and TT in -2841 A > T polymorphism loci were 50.0%, 41.0% and 9.0% respectively, and the allele frequencies of A and T were 71.0% and 29.0% respectively. There was no significant difference in XbaI G > T genotype ($P > 0.05$) and allele frequencies ($P > 0.05$) between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. There was no significant difference in -2841 A > T genotype ($P > 0.05$) and allele frequencies ($P > 0.05$) between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. There was no significant difference in XbaI G > T genotype ($P > 0.05$) and allele frequencies ($P > 0.05$) among different stages of non-small cell lung cancer. There was no significant difference in -2841 A > T genotype ($P > 0.05$) and allele frequencies ($P > 0.05$) among different stages of non-small cell lung

收稿日期: 2020-05-28

[通信作者] 韩星敏, E-mail: xmhan@zzu.edu.cn

cancer. **Conclusion** This study showed that the occurrence and development of non-small cell lung cancer were not related to the polymorphisms of XbaI G>T and -2841 A>T.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; *SLC2A1* gene; gene polymorphism; Henan province; ethnic groups, Han

葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 是人类最早发现的 GLUT, 广泛存在于人体的各种细胞的表面, 是葡萄糖转运进入细胞进行能量代谢的主要转运体。肿瘤细胞能量代谢活跃, 细胞表面 GLUT1 存在异常高表达现象^[1-3]。JIANG 等^[4] 研究证实非小细胞肺癌患者 GLUT1 蛋白表达异常升高, 并且 DO 等^[5] 研究提示 GLUT1 *SLC2A1* 基因多态性与肺癌患者预后相关, 表明 *SLC2A1* 基因多态性可能与非小细胞肺癌存在一定相关性。XbaI G>T (rs841853) 和 -2841 A>T (rs710218) 位点在亚洲人群中存在较高的突变频率。因此, 本研究考察 XbaI G>T 和 -2841 A>T 基因多态性与河南汉族人群非小细胞肺癌的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2019 年 3 月郑州大学第一附属医院河南汉族人群非小细胞肺癌患者 112 例。其中, 男性 67 例, 年龄 43 ~ 84 岁, 平均(61.6 ± 10.0)岁; 女性 45 例, 年龄 41 ~ 79 岁, 平均(64.8 ± 8.4)岁。

采用世界卫生组织肺癌组织类型划分标准进行病理分型(病理类型划分为鳞癌、腺癌、鳞腺癌), 采用国际肺癌临床分期系统进行临床分期(临床分期为 I、II、III、IV 期)。

1.2 试剂与方法

1.2.1 DNA 提取 抽取受试者周围静脉血 2 ml, 2% 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝, 严格参照试剂盒说明书提取基因组 DNA。试剂盒购自北京康为世纪生物科技有限公司。

1.2.2 PCR 引物由郑州博兴生物科技有限公司提供。GLUT1 XbaI G>T 基因片段扩增: 正向引物为 5'-GTGCAACCCATGAGCTAACAA-3', 反向引物为 5'-AACCCAGCACTCTGTAGCC-3'; -2841 A>T 基因片段扩增: 正向引物为 5'-TGAGAATGGCCTTCCCTCAAT-3', 反向引物为 5'-TCTGCCTTACTCAGCCCATG-3'。PCR 反应体系总体积 50 μl: 2 × Es Taq Master Mix (Dye) 25 μl, Template DNA <0.5 μg (<0.5 μg/50 μl), Forward Primer 0.4 μmol/L, Reverse Primer 0.4 μmol/L,

ddH₂O 加至 50 μl。PCR 反应条件: 94℃ 预变性 2 min, 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 31 个循环, 72℃ 再延伸 2 min。1.5% ~ 2.0% 琼脂糖凝胶电泳法检测扩增结果。由北京三博远志生物技术有限公司进行最终测序工作。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。拟合优度、基因型构成比及等位基因频率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌患者 *SLC2A1* 基因多态性分布

SLC2A1 基因多态性位点 XbaI G>T 和 -2841 A>T 的基因频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡法则 ($P > 0.05$), 说明群体基因遗传平衡, 样本抽样无明显偏差(见表 1)。XbaI G>T 多态性位点 GG、GT、AA 基因型频率分别为 53.6%、43.8% 和 2.6%, G、T 等位基因频率分别为 75.4% 和 24.6%。这与千人基因组计划^[6] 在亚洲人群(样本量 1 008 例)中 G、T 等位基因的频率(G=78.1%, T=21.9%)比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.807, P = 0.397$)。-2841 A>T 多态性位点 AA、AT、TT 基因型频率分别为 50.0%、41.0% 和 9.0%, A、T 等位基因频率分别为 71.0% 和 29.0%, 与千人基因组计划在亚洲人群中 A、T 等位基因的频率(G=63.8%, T=36.2%)比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 4.000, P = 0.05$)。

2.2 *SLC2A1* 基因多态性与非小细胞肺癌病理类型的关系

112 例非小细胞肺癌患者中腺癌 86 例, 鳞癌 24

表 1 两组 XbaI G>T 和 -2841 A>T 基因型分布比较

组别	XbaI G>T 基因型			-2841 A>T 基因型		
	GG	GT	TT	AA	AT	TT
观察组	60	49	3	56	46	10
理论组	64	41	7	55	47	10
χ^2 值		3.660			0.020	
P 值		0.056			0.900	

例, 鳞腺癌 2 例。腺癌 XbaI G>T 位点 GG、GT、TT 基因型频率分别为 52.3%、44.2% 和 3.5%; 鳞癌 XbaI G>T 位点 GG、GT、TT 基因型频率分别为 58.3%、41.7% 和 0.0%, 两组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.991, P=0.609$); 腺癌 G、T 等位基因频率分别为 74.4% 和 25.6%; 鳞癌 G、T 等位基因频率分别为 79.2% 和 20.8%, 两组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.457, P=0.499$)。见表 2。

腺癌 -2841 A>T 位点 AA、AT、TT 基因型频率分别为 48.8%、40.7% 和 10.5%; 鳞癌 -2841 A>T 位点 AA、AT、TT 基因型频率分别为 50.0%、45.8% 和 4.2%, 两组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.885, P=0.390$); 腺癌 A、T 等位基因频率分别为 69.2% 和 30.8%; 鳞癌 A、T 等位基因频率分别为 72.9% 和 27.1%, 两组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.249, P=0.681$)。见表 3。

2.3 *SLC2A1* 基因多态性与非小细胞肺癌分期的关系

I ~ IV 期非小细胞肺癌的 XbaI G>T 位点 GG 基因

表 2 不同病理类型非小细胞肺癌 XbaI G>T 基因多态性的比较

病理类型	XbaI G>T 基因型			等位基因	
	GG	GT	TT	G	T
腺癌	45	38	3	128	44
鳞癌	14	10	0	38	10

表 3 不同病理类型非小细胞肺癌 -2841 A>T 基因多态性的比较

病理类型	-2841 A>T 基因型			等位基因	
	AA	AT	TT	A	T
腺癌	42	35	9	119	53
鳞癌	12	11	1	35	13

型频率分别为 58.1%、27.3%、48.0% 和 60.6%; GT 基因型频率分别为 41.9%、63.6%、44.0% 和 39.4%; TT 基因型频率分别为 0.0%、9.1%、8.0% 和 0.0%, 不同分期构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=5.494, P=0.139$); G 等位基因频率分别为 91.1%、59.1%、70.0% 和 80.3%, T 等位基因频率分别为 8.9%、40.9%、30.0% 和 19.7%, 不同分期构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=5.403, P=0.145$)。见表 4。

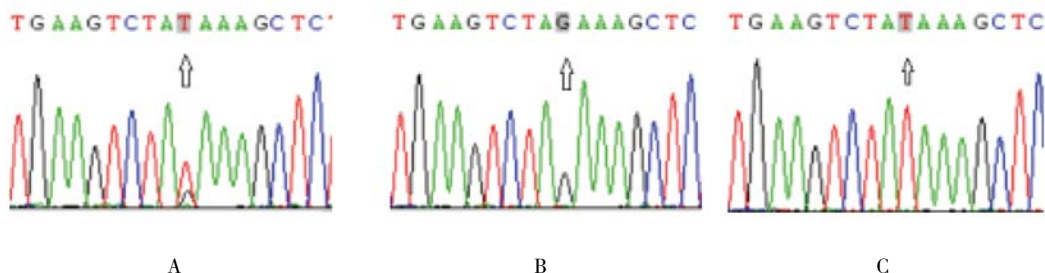
-2841 A>T 位点 AA 基因型频率分别为 46.5%、54.5%、32.0% 和 66.7%; AT 基因型频率分别为 39.5%、27.3%、68% 和 27.3%; TT 基因型频率分别为 14.0%、18.2%、0.0% 和 6.0%; A 等位基因频率分别为 68.7%、68.2%、66.0% 和 80.3%, 各组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=5.193, P=0.158$); T 等位基因频率分别为 21.3%、21.8%、34.0% 和 19.7%, 各组构成比比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.095, P=0.251$)。见表 5。

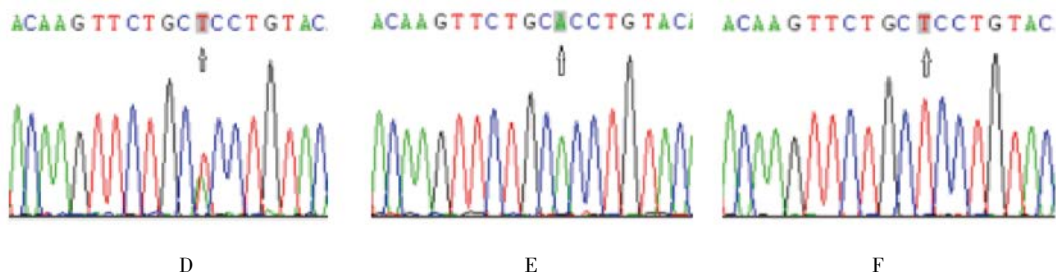
表 4 各期非小细胞肺癌 XbaI G>T 基因多态性的比较

分期	XbaI G>T 基因型			等位基因	
	GG	GT	TT	G	T
I 期	25	18	0	68	18
II 期	3	7	1	13	9
III 期	12	11	2	35	15
IV 期	20	13	0	53	13

表 5 各期非小细胞肺癌 -2841 A>T 基因多态性的比较

分期	-2841 A>T 基因型			等位基因	
	AA	AT	TT	A	T
I 期	20	17	6	57	29
II 期	6	3	2	15	7
III 期	8	17	0	33	17
IV 期	22	9	2	53	13





rs841853 位点: A: GT 型; B: GG 型; C: TT 型; rs710218 位点: D: AT 型; E: AA 型; F: TT 型。

图 1 SLC2A1 基因 rs841853 和 rs710218 多态位点的正向测序图

3 讨论

葡萄糖代谢的第一个限速步骤是葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白由胞外向胞内转运。GLUT1 广泛分布于人体各种组织细胞,维持基础状态下组织细胞的摄入。ZHANG 等^[7]通过 Meta 分析表明 GLUT1 高表达预示肺癌患者预后较差,相对于肺鳞癌,肺腺癌 *SLC1A1* 基因的表达降低。*SLC2A1* 基因多态性与非小细胞肺癌的发生、发展是否存在相关性一直存在争议。本研究显示, XbaI G>T 和 -2841 A>T 在非小细胞肺癌患者的突变频率分别是 0.246 和 0.290,与 Pubmed SNP 数据库中收录的千人基因组计划亚洲正常人群的突变频率一致。

多个研究表明该 XbaI G>T 位点多态性与 2 型糖尿病及糖尿病肾病的发生、发展相关。DU 等^[8]的 Meta 分析显示 GLUT1 XbaI G>T 多态性可能会增加亚洲人对 T2DM 的易感性。尽管 XbaI G>T SNP 位于 *SLC2A1* 基因的第 2 个内含子中,并不在蛋白质编码区。传统认为内含子多态性不会引起蛋白序列的变化,并且与基因的表达无关。但内含子是阻断基因线性表达的序列,可能参与基因调控及选择性剪切调控。多个研究表明^[9-10]内含子突变可引起转录调节程序的紊乱,从而引起多种遗传性疾病的发生。SZAFRANSKI 等^[11]研究表明, *FOXF1* 基因的第 1 个内含子中含有结合转录调节因子 CTCF 和 CEBPB 的转录增强子元件。内含子突变可引起该区域 800 bp 缺失从而导致 CTCF 和 CEBPB 无法结合,并抑制 *FOXF1* 表达。本研究显示 XbaI G>T 位点多态性与非小细胞肺癌的发生、发展无相关性。目前也尚无强有力的证据支持高加索人、黑人或整体人群该遗传变异与 2 型糖尿病之间的关联^[8]。

目前关于 GLUT1-2841 A>T SNP 功能特性的研究尚不明确。-2841 A>T SNP 位于 *SLC2A1* 基因启动子序列,与缺氧反应元件(HRE)紧密相连。这可能会改变低氧诱导因子的亲和力,从而改变启动子的效

率和 GLUT1 的表达^[12]。本研究中,-2841 A>T 的突变频率与正常人群的突变频率差异无统计学意义,并且与非小细胞肺癌的病理类型及分期无关,之前也有研究证明 -2841 A>T 基因多态性与乳腺癌^[13]和非小细胞肺癌^[14]摄取 ¹⁸F-FDG 无关。但 FENG 等^[15]研究表明 -2841 A>T 基因多态性与高风险的结肠癌显著相关。AMANN 等^[16]研究也表明 -2841 A>T 基因型 AA 在分期较高的肝癌患者中更为常见,但未达到统计学差异。-2841 A>T 突变型可能成为更具有侵袭性肝癌的遗传学标记分子。关于该位点是否与恶性肿瘤的发生、发展相关还需要大量的证据来证实。

综上所述,本研究表明河南汉族非小细胞肺癌的发生、发展与 XbaI G>T 及 -2841 A>T 多态性无关。该研究只是从统计学角度出发,并没有结合功能型研究。该结果的出现也不排除样本量小的原因,需增加样本量并结合功能性研究来进一步说明。

参考文献:

- [1] WANG Y, YUN Y Y, WU B, et al. FOXM1 promotes reprogramming of glucose metabolism in epithelial ovarian cancer cells via activation of GLUT1 and HK2 transcription[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47985-47997.
- [2] SHIBUYA K, OKADA M, SUZUKI S, et al. Targeting the facilitative glucose transporter GLUT1 inhibits the self renewal and tumor-initiating capacity of cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 651-661.
- [3] LI Q Q, SUN Y P, RUAN C P, et al. Cellular prion protein promotes glucose uptake through the Fyn-HIF-2alpha-Glut1 pathway to support colorectal cancer cell survival[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(2): 400-406.
- [4] JIANG J, GENG G J, YU X Y, et al. Repurposing the anti-malarial drug dihydroartemisinin suppresses metastasis of non-small-cell lung cancer via inhibiting NF-kappa B/GLUT1 axis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87271-87283.
- [5] DO S K, JEONG J Y, LEE S Y, et al. Glucose transporter 1 gene variants predict the prognosis of patients with early stage non-

- small cell Lung cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11): 3396-3403.
- [6] ABECASIS G R, ALTSCHULER D, AUTON A, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing[J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1061-1073.
- [7] ZHANG B, XIE Z D, LI B. The clinicopathologic impacts and prognostic significance of GLUT1 expression in patients with lung cancer: A meta-analysis[J]. *Gene*, 2019, 689: 76-83.
- [8] DU B, LIU S M, CUI C J, et al. Association between glucose transporter 1 rs841853 polymorphism and type 2 diabetes mellitus risk may be population specific (1rs8418532)[J]. *J Diabetes*, 2013, 5(3): 291-299.
- [9] Vaz-DRAGO R., CUSTODIO N M. Carmo-fonseca, deep intronic mutations and human disease[J]. *Hum Genet*, 2017, 136(9): 1093-1111.
- [10] MENDES de ALMEIDA R, TAVARES J, MARTINS S, et al. Whole gene sequencing identifies deep-intronic variants with potential functional impact in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182946.
- [11] SZAFRANSKI P, YANG Y, NELSON M U, et al. Novel FOXP1 deep intronic deletion causes lethal lung developmental disorder, alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(11): 1467-1471.
- [12] OSADNIK T, STRZELCZYK J, BUJAK K, et al. Functional polymorphism rs710218 in the gene coding GLUT1 protein is associated with in-stent restenosis[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(8): 743-750.
- [13] BRAVATA V, STEFANO A, CAMMARATA F P, et al. Genotyping analysis and (1)(8)FDG uptake in breast cancer patients: a preliminary research[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 23.
- [14] KIM S J, HWANG S H, KIM I J, et al. The association of ¹⁸F-deoxyglucose (FDG) uptake of PET with polymorphisms in the glucose transporter gene (SLC2A1) and hypoxia-related genes (HIF1A, VEGFA, APEX1) in non-small cell lung cancer. SLC2A1 polymorphisms and FDG-PET in NSCLC patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 69.
- [15] FENG W, CUI G, TANG C W, et al. Role of glucose metabolism related gene GLUT1 in the occurrence and prognosis of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56850-56857.
- [16] AMANN T, KIROVSKI G, BOSSERHOFF A K, et al. Analysis of a promoter polymorphism of the GLUT1 gene in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Membr Biol*, 2011, 28(3): 182-186.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘梦华, 李彦鹏, 韩星敏. *SLC2A1* 基因多态性与河南汉族人群非小细胞肺癌的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 11-15.