

肝细胞肝癌的葡萄糖代谢机制及在 PET 显像中的应用价值

陈佩和 徐文贵 李小凤 黄慧

300060, 天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学诊疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者: 徐文贵, Email: wenguixy@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.013

【摘要】目的 肝细胞肝癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度较高,患者预后较差。众所周知,恶性肿瘤和正常细胞之间的葡萄糖代谢方式存在显著差异,恶性肿瘤摄取葡萄糖明显高于正常组织。然而,不同分化程度的HCC其葡萄糖代谢变化很大。¹⁸F-FDG是一种葡萄糖类似物,作为一种非特异性的显像剂被广泛应用于临床恶性肿瘤(包括HCC)的显像。全面了解HCC的葡萄糖代谢特性及其机制有助于临床更好地掌握PET显像在HCC中的应用价值,寻找更为有效的肿瘤治疗药物及新的分子探针应用于HCC的疗效评价。笔者就HCC的葡萄糖代谢特点及在PET显像中的应用价值进行综述。

【关键词】 癌,肝细胞;正电子发射断层显像术;糖代谢;转运蛋白

Glycometabolism mechanism in hepatocellular carcinoma and its application in PET Chen Peihe, Xu Wengui, Li Xiaofeng, Huang Hui

Department of Molecular Imaging and Nuclear Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Xu Wengui, Email: wenguixy@163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most lethal tumors and has high malignancy and low survival. Generally, the glucose metabolism in malignant tumors is significantly different from normal tissues, which show high uptake. However, it varies greatly in HCC. Low glucose metabolism is often observed in well- and moderately differentiated HCC. Furthermore, glycolysis has been widely confirmed to be a nonspecific biological phenomenon in malignant tumors, including HCC, by positron emission tomography (PET) combined with computed tomography using 18-fluorine-fluorodeoxyglucose (a glucose analogue). However, to determine the value of PET and develop new effective drugs and molecular probes, we need to comprehensively understand how hepatocellular cancer cells use glucose to supply energy. In this article, we reviewed and summarized the glycometabolism characteristics of HCC and their application in PET.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Positron emission tomography; Glycometabolism; Transportprotein

原发性肝癌是世界上最常见、最严重的10种恶性肿瘤之一,主要有3种组织学类型:肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCC)和混合细胞肝癌,其中HCC约占90%^[1]。导致发生HCC的危险因素包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、酒精性肝病和可能的非酒精性脂肪肝^[2]。现阶段应用于临床的治疗方

式主要有肝段切除术、局部消融术、肝移植术及分子靶向药物治疗等,但患者的预后仍不佳^[3]。

早在1924年,Warburg发现癌细胞采用一种特殊的方式产生能量。大多数肿瘤细胞在有氧条件下仍通过产能率相对较低的糖酵解为自身供能,这就是著名的“Warburg效应”^[4]。由于肿瘤细胞无限增殖的能力,肿瘤细胞内部常处于缺氧的状态,而糖

酵解通路可以提高组织细胞对缺氧的耐受性^[5]。此外,糖酵解途径导致的乳酸增加可以分解破坏肿瘤细胞周围的细胞基质,促进肿瘤细胞迁移^[6],在恶性肿瘤的转移中也具有重要的作用。

¹⁸F-FDG 是一种葡萄糖类似物,主要通过葡萄糖转运体(glucose transporters, Gluts)转运至细胞内,然后在己糖激酶(hexokinase, HK)的作用下生成 ¹⁸F-FDG-6-磷酸盐,后者不能自由进出细胞膜而被滞留在细胞内。早期研究显示,在大多数肿瘤细胞内均可观察到 Glut-1 和 HK 的高表达,因此,在肿瘤细胞内 ¹⁸F-FDG 的摄取明显增高,这也是 ¹⁸F-FDG 作为显像剂的原理之一。自 20 世纪 80 年代以来,¹⁸F-FDG PET 显像被广泛应用于临床恶性肿瘤的诊断,但在 HCC 的 ¹⁸F-FDG PET 显像研究中发现其灵敏度较低,仅为 50%~70%^[7-8],这可能与 HCC 葡萄糖代谢特点密切相关。本文回顾了国内外对 HCC 葡萄糖代谢的研究,并对其代谢机制及在 PET 显像中的应用价值进行综述。

1 糖代谢相关的转运蛋白及关键酶

肿瘤细胞依赖于一种快速、但低效的糖酵解代谢途径消耗葡萄糖产生腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),因此,为了满足自身能量供应、生物合成及氧化还原反应,肿瘤细胞需要重新编码代谢相关的转运蛋白及关键酶,易化葡萄糖的摄取及加速糖酵解过程^[9]。

1.1 转运蛋白 Gluts 家族和 MCTs 家族在 HCC 中的表达

Gluts 家族是葡萄糖代谢途径中关键的第一步,其主要作用是将血浆中的葡萄糖通过跨膜转运到细胞质内^[10]。早期研究表明,在多种恶性肿瘤中均可以观察到 Glut-1 的高表达。Izuishi 等^[11]对 HCC 肿瘤组织进行研究发现,HCC 肿瘤组织内 Glut-1 的表达是周围正常肝组织的 11 倍,Glut-2 在中分化 HCC 中的表达也升高。Glut-1 是介导葡萄糖穿膜转运进入细胞内的重要载体,是调节葡萄糖转运的主要因子^[12]。Glut-2 在肝细胞、胰腺 β 细胞、肠和肾上皮细胞基底膜上均可表达^[13]。在肝脏组织中,Glut-2 主要在肝细胞膜上表达,能双向转运葡萄糖,使葡萄糖能自由进出细胞内外^[14]。Leturque 等^[15]研究发现,人体内葡萄糖的生理浓度为 5.6 mmol/L,Glut-1、Glut-2 米歇利斯常数分别小于 20 mmol/L

和 40 mmol/L。该研究结果表明 Glut-1 对葡萄糖具有较高的亲和力,可能在肝癌细胞摄取葡萄糖中占主要优势。但是 Gluts 家族的其他成员在 HCC 中的表达尚无报道。

糖酵解途径的激活不仅为肿瘤的生长提供了足够的 ATP,而且还产生了乳酸。为了避免乳酸堆积导致细胞凋亡,肿瘤细胞内的单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)上调表达,将细胞内乳酸转运到细胞外,调节细胞内的 pH 值,以维持肿瘤细胞内环境的稳态,在肿瘤发生进展中发挥着重要作用。MCTs 属于溶质运载蛋白家族 16 (solute carrier family 16, SLC16)亚家族成员,目前已发现该家族有 14 个成员,其在组织中的分布依赖于机体对乳酸代谢的生理性需求,其中 MCT1、MCT2 和 MCT4 可作为转运体参与丙酮酸及乳酸的转运^[16]。在氧气充足的肿瘤细胞中,外源性的乳酸摄入主要由 MCT1 来完成,而细胞内源性乳酸的排出是由 MCT4 来完成;除此之外,肿瘤组织血管内皮细胞也能由 MCT1 摄取乳酸,并促进肿瘤血管生成,有利于肿瘤的生长^[17]。研究发现,MCT1、MCT4 在 HCC 组织中高表达,而 MCT2 低表达^[18],而且 MCT1 和 MCT4 高表达与肿瘤的恶性表型及恶性预后显著相关^[19]。由此可见,MCTs 在肿瘤发生、发展中具有重要的作用,能够阻止乳酸在肿瘤微环境中的蓄积以及丙酮酸的外运,从而促进肿瘤细胞增殖,且与患者预后相关^[20]。因此,MCTs 分子可作为预测肿瘤预后的分子标志物以及潜在的治疗靶点。

1.2 糖代谢关键酶在 HCC 中的表达

多种参与糖代谢的关键酶被证实与 HCC 的葡萄糖代谢相关。目前已经确认肿瘤细胞表现出的高度糖酵解代谢表型是以肿瘤细胞内 HK 的高活性为基础的。HK 是糖酵解途径中催化葡萄糖磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸的第一个关键酶,能在 ATP 的参与下将葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖,在恶性程度较高的肿瘤中,发现 HK1-4 的 4 种同工酶以 HK2 升高最为显著^[21]。早期研究发现 HCC 中 HK2 表达显著升高,且观察到肿瘤细胞内 HK4 可以向 HK2 转变^[22],从而进一步加快糖酵解的速率。丙酮酸激酶(pyruvate kinases, PKs)是催化糖酵解过程中产生 ATP 和丙酮酸最后一步的关键酶。PKs 包括 4 个亚型:PKL、PKR、PKM1 和 PKM2,其中 PKM2 在胚胎细胞和多种肿瘤细胞中高表达,在正常细胞中

低表达或不表达,对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移均有重要作用^[23]。2011年日本的 Kitamura 等^[24]研究发现 PKM2 可改变肝癌的糖代谢状态,其与肝癌细胞的增殖能力有重要关系。葡萄糖-6-磷酸酶 (Glucose 6 phosphatase, G6Pase) 是一种糖异生的关键酶,能将 G6Pase 转化为葡萄糖从而消除 HK 的磷酸化作用。机体内进行糖异生的主要器官是肝脏,其次是肾脏。Izuishi 等^[11]报道中分化 HCC 的标本中 G6Pase mRNA 的水平比低分化 HCC 高出 218 倍。该结果可用于解释不同分化程度的 HCC 之间存在 ¹⁸F-FDG 摄取的差异。近期 Cho 等^[25]对 G6Pase- α 缺乏引起的糖原贮积病 Ia 型进行研究,结果发现 G6Pase- α 缺乏能够重新编码肝脏的葡萄糖代谢,导致糖酵解增加并伴有缺陷的自噬,其与 HCC 的发生相关。

2 糖代谢重编码的调节机制

致癌基因、抑癌基因表达水平的改变是肿瘤发生的重要机制之一,它们在癌细胞中表达异常或突变,与肿瘤的发生、发展密切相关。致癌基因通常分为生长因子、酪氨酸激酶、转录因子等;抑癌基因分为转录调节因子、负调控转录因子、周期蛋白依赖性激酶抑制因子等。致癌基因和抑癌基因的表达调控过程复杂,可能与基因突变和肿瘤微环境等密切相关。肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生长、增殖和进展的生存环境,包括与肿瘤细胞密切相关的细胞因子、生长因子、间质细胞、缺氧、电解质、pH 等,其中缺氧可能是某些致癌基因激活的关键因素。

实体肿瘤在发展过程中,常因瘤体增大血液供应不足而产生缺氧,缺氧又能激活一个关键的转录因子——缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)。HIF-1 α 是介导生理性和病理性低氧反应、调节氧稳态的重要转录因子,并通过影响原癌基因、编码细胞周期调节因子、细胞因子和生长因子等的表达,在激活糖酵解途径中具有重要作用。目前已经发现肿瘤内存在乏氧细胞,乏氧的存在能使肿瘤细胞的一些基因和蛋白的转录或表达增加,包括糖酵解酶、血管内皮生长因子、促红细胞生成素和血小板源性生长因子 2 β 等,这些酶或因子表达的变化使肿瘤细胞在缺氧微环境下仍能增殖活跃,而 HIF-1 α 是调控上述基因表达的主要转录

因子。在 HCC 中 HIF-1 α 过表达,通过激活糖酵解相关酶来促进糖酵解发生^[26],同时 HIF-1 α 可以促进 HCC 组织血管新生内皮及新生血管形成、对抗细胞凋亡、逃避免疫系统监视、增加侵袭力和转移能力^[27-28]。

细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 CD147 是一跨膜糖蛋白,由 269 个氨基酸残基组成,是免疫球蛋白超家族成员^[29],在肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌等恶性肿瘤细胞中高度表达^[30]。CD147 通过刺激透明质酸、多种基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的生成促进肿瘤生长、转移和血管形成。在 HCC 中,CD147 是糖酵解过程中一种重要的调控因素,可以促进 MCT 的表达,加速乳酸的输出,导致 PI3K/Akt/MDM2 信号通路的活化,促进肿瘤抑制因子 p53 的降解,从而改变正常细胞的线粒体氧化磷酸化代谢特点,来调节肿瘤细胞内糖酵解的发生^[31]。

抑癌基因 p53 在肿瘤糖代谢中也具有重要影响,其作用可以概括为促进氧化磷酸化和减少糖酵解。p53 对糖酵解的影响主要依赖于葡萄糖转运体的减少表达^[32]。此外, C-myc 基因等多种致癌因子、PI3K/Akt/MDM2、腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶等信号通路及非编码 RNA 与 HCC 糖代谢的重编码密切相关^[33]。

3 HCC 的分化程度及代谢方式

随着 PET 显像广泛应用于临床,发现不同分化程度 HCC 的 SUV_{max} 具有显著的差异。Izuishi 等^[11]对 20 例不同分化程度的 HCC 患者(4 例低分化、16 例中分化)进行研究,其中免疫组化染色结果发现, Glut-1 在低分化和中分化 HCC 中的表达水平不同,分别呈强阳性和弱阳性;进一步测定了 HCC 及周围正常肝组织 Glut-1、Glut-2、HK1、HK2 的 mRNA 水平,结果发现低分化 HCC 中 Glut-1 及 HK2 mRNA 的表达水平明显高于中分化 HCC 及正常肝组织,且差异具有统计学意义;而在中分化 HCC 中 Glut-2 mRNA 的表达水平高于低分化 HCC,但差异无统计学意义。2015 年,Jeon 等^[34]对分化程度不同的 HCC 细胞株(Hep G2: 分化较好; Hep 3B: 分化较差)进行对比研究发现,分化较好的 HepG2 主要摄取乙酸盐来进行代谢,而分化较差的 Hep3B 主要摄取葡萄糖。进一步对两种细胞株进行饥饿处理,结果发现两者均发生自

噬且促进糖酵解,但仅在 Hep G2 细胞株中观察到糖异生基因的过表达。该研究表明分化较好的 HCC 可能不依赖于葡萄糖代谢为自身提供能量,这也可能是中、高分化 HCC 在 ^{18}F -FDG PET 显像中产生假阴性的原因之一。

4 PET 显像在 HCC 中的应用价值

自 20 世纪 80 年代以来, ^{18}F -FDG PET 显像被广泛应用于恶性肿瘤的诊断。早在 2000 年, Khan 等^[35]对 20 例 HCC 患者的 PET/CT 图像进行回顾性分析,结果发现 ^{18}F -FDG PET 显像灵敏度较低,仅有 55% HCC 患者表现为阳性;进一步结合这些患者的病理结果发现,低分化 HCC 患者中 PET 显像阳性占比明显高于高、中分化患者,且差异具有统计学意义。在上述 HCC 葡萄糖代谢特点和机制中,我们了解到 HCC 的葡萄糖代谢差异很大;在中、高分化 HCC 中由于肿瘤细胞还保持周围正常肝组织的一些特性,从而其葡萄糖的代谢方式与周围正常肝组织相似;而低分化 HCC 对葡萄糖的摄取明显高于周围正常组织。因此, ^{18}F -FDG PET 显像并不被推荐用于 HCC 的诊断,但可为 HCC 分化程度判断提供参考。

除 ^{18}F -FDG 外,还有一些显像剂(如 ^{11}C -胆碱、 ^{11}C -乙酸盐)被应用于 HCC。 ^{11}C -胆碱、 ^{11}C -乙酸盐对 HCC 均具有较强的亲和力,主要对高、中度分化的 HCC 具有较好的灵敏度^[36-39]。 ^{11}C -胆碱、 ^{11}C -乙酸盐诊断 HCC 的灵敏度分别为 88%^[37]和 68.0%~87.3%^[38-39],二者对 HCC 的灵敏度均优于 ^{18}F -FDG (45%~68%)^[37-39]。此外,还有一些研究中提到了 ^{18}F -FDG 联合 ^{11}C -胆碱或 ^{11}C -乙酸盐 PET/CT 的双示踪剂方法在 HCC 中的诊断价值^[38-41]。Wu 等^[40]研究显示, ^{18}F -FDG 联合 ^{11}C -胆碱可以将 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断 HCC 的灵敏度从 63.1% 提高到 89.5%。Li 等^[39]联合 ^{18}F -FDG 与 ^{11}C -乙酸盐两种示踪剂将 ^{18}F -FDG 的诊断灵敏度从 45% 提高到 73%。

目前, HCC 的临床治疗方式主要有肝段切除术、局部消融术、肝移植术及分子靶向药物治疗等,个体化治疗方式的选择主要根据疾病分期、患者肝功能及个体状况。虽然有多种评分系统(如意大利肝癌评分、巴塞罗那临床肝癌分期、TNM 分期)应用于 HCC,但临床对于 HCC 的个体化治疗方案很大一部分仍取决于治疗提供者个人的专业领

域,而不是基于临床证据,这是导致患者之间的预后存在显著差异的原因之一^[42-43]。SUV_{max} 是临床核医学医生最常用的反映肿瘤糖代谢的临床指标,但它仅反映一个像素值,而不能反映实际的整个肿瘤的葡萄糖代谢活性。因此, SUV_{mean}、肿瘤代谢体积、病灶总糖酵解等指标应运而生。近年来,在 HCC 患者 ^{18}F -FDG PET 显像的代谢参数与患者预后的研究中,发现多种代谢指标与之相关。

Sung 等^[44]采用 ^{18}F -FDG PET 显像对接受索拉非尼单药治疗的晚期 HCC 患者生存预后影响因素进行多因素分析,结果发现肿瘤与正常肝脏组织标准化摄取值比值(the tumour-to-liver standardised uptake value, TNR) ≥ 2.9 是无进展生存的唯一不良预后因素。Takeuchi 等^[45]对 56 例患者的 PET/CT 代谢参数,如 SUV_{max}、TNR、肿瘤代谢体积、病灶总糖酵解等是否可纳入 HCC 分期系统进行研究,结果发现 SUV_{max} ≥ 11.7 和 TNR ≥ 4.8 是意大利肝癌评分系统和巴塞罗那临床肝癌分期系统中预后不良的独立因素。Sun 等^[46]对比研究瘦体重校正和体重校正 PET/CT 代谢参数对 HCC 预后的影响,瘦体重校正的 SUV_{max} 可以作为 HCC 总生存率的独立预测因子,并且可以补充 BCLC 分期系统的预后价值。

5 展望

综上所述, HCC 代谢是一个多因素、多步骤的复杂过程,它可以通过调节致癌基因、抑癌基因、多种信号通路、转运蛋白及关键酶的表达等来重编码糖代谢途径, HCC 的分化程度与多种关键酶的表达水平也密切相关,这也是 HCC ^{18}F -FDG PET 显像灵敏度较低的原因之一。近年来,肿瘤代谢研究的发展极大地丰富了对肿瘤发生的认识,并为肿瘤的未来治疗的方式提供了许多潜在的靶点^[47]。但由于多种肿瘤细胞代谢复杂的机制,专门针对单个糖酵解过程的抑制剂对肿瘤的生长、侵袭、转移可能没有显著、持久的影响。现今对糖酵解重编码的过程尚有许多机制并未明确,今后随着研究的深入,有望研究出综合了各种代谢路径的分子靶向药物来治疗 HCC,及新的分子探针来提高 HCC 的诊断和疗效的评价,并改善其预后。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈佩和负责文献的搜集与整理、论文的撰写与修改;徐文贵、李小凤负责命题的提出、论文的审阅;黄慧负责文献的搜集与整理、论文的撰写与修改。

参 考 文 献

- [1] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16019[2018-04-15]. <https://www.nature.com/articles/nrdp201619>. DOI: 10.1038/nrdp.2016.19.
- [2] Dulku G, Dhillon R, Goodwin M, et al. The role of imaging in the surveillance and diagnosis of hepatocellular cancer[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2017, 61(2): 171-179. DOI: 10.1111/1754-9485.12568.
- [3] Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(12): 3037-3044. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3037.
- [4] Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells[J]. *Science*, 1956, 124: 269-270.
- [5] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 472-482. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.05.005.
- [6] Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, et al. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5216-5223. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4193.
- [7] Lemasters JJ, Holmuhamedov EL, Czerny C, et al. Regulation of mitochondrial function by voltage dependent anion channels in ethanol metabolism and the Warburg effect[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(6): 1536-1544. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.11.034.
- [8] Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 683-693. DOI: 10.1038/nrc882.
- [9] Shang RZ, Qu SB, Wang DS. Reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma: Progress and prospects[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(45): 9933-9943. DOI: 10.3748/wjg.v22.i45.9933.
- [10] Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 202(3): 654-662. DOI: 10.1002/jcp.20166.
- [11] Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, et al. Molecular mechanisms of [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 701-706. DOI: 10.3892/or.2013.2886.
- [12] Rastogi S, Banerjee S, Chellappan S, et al. Glut-1 antibodies induce growth arrest and apoptosis in human cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2007, 257(2): 244-251. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.07.021.
- [13] Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins[J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(1): 3-9. DOI: 10.1079/BJN2002763.
- [14] Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2000, 23(3): 237-246.
- [15] Leturque A, Brot-Laroche E, Le GM, et al. The role of GLUT2 in dietary sugar handling[J]. *J Physiol Biochem*, 2005, 61(4): 529-537.
- [16] Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 619-628. DOI: 10.1007/s00424-003-1067-2.
- [17] Végran F, Boidot R, Michiels C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2550-2560. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2828.
- [18] Alves VA, Pinheiro C, Morais-Santos F, et al. Characterization of monocarboxylate transporter activity in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11780-11787. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11780.
- [19] Izumi H, Takahashi M, Uramoto H, et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 1007-1013. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01908.x.
- [20] Végran F, Boidot R, Michiels C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2550-2560. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2828.
- [21] Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function[J]. *J Exp Biol*, 2003, 206(Pt 12): 2049-2057.
- [22] Lee JD, Yang WI, Park YN, et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased (18) F-FDG uptake[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(10): 1753-1759.
- [23] Devic S. Warburg Effect—a Consequence or the Cause of Carcinogenesis?[J]. *J Cancer*, 2016, 7(7): 817-822. DOI: 10.7150/jca.14274.
- [24] Kitamura K, Hatano E, Higashi T, et al. Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4): 846-857. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.038.
- [25] Cho JH, Kim GY, Mansfield BC, et al. Hepatic glucose-6-phosphatase α deficiency leads to metabolic reprogramming in glycogen storage disease type Ia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4): 925-931. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.083.
- [26] Semenza GL, Roth PH, Fang HM, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(38): 23757-23763.
- [27] Sitkovsky M, Lukashev D. Regulation of immune cells by local-tissue oxygen tension: HIF1 α and adenosine receptors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(9): 712-721. DOI: 10.1038/nri1685.
- [28] Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to

- organ-specific colonization[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 274–284. DOI: 10.1038/nrc2622.
- [29] Agrawal SM, Yong VW. The many faces of EMMPRIN- roles in neuroinflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(2): 213–219. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.07.018.
- [30] Li Y, Xu J, Chen L, et al. HAb18G(CD147), a cancer-associated biomarker and its role in cancer detection[J]. *Histopathology*, 2009, 54(6): 677–687. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03280.x.
- [31] Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 859–866. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.035.
- [32] Watanabe M, Naraba H, Sakyo T, et al. DNA damage-induced modulation of GLUT3 expression is mediated through p53-independent extracellular signal-regulated kinase signaling in HeLa cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(11): 1547–1557. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0011.
- [33] Fan JY, Yang Y, Xie JY, et al. MicroRNA-144 mediates metabolic shift in ovarian cancer cells by directly targeting Glut1[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6855–6860. DOI: 10.1007/s13277-015-4558-9.
- [34] Jeon JY, Lee H, Park J, et al. The regulation of glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase by autophagy in low-glycolytic hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 440–446. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.103.
- [35] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(5): 792–797.
- [36] Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4): 493–500. DOI: 10.1007/s12072-014-9566-0.
- [37] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using ¹¹C-choline PET: comparison with ¹⁸F-FDG PET[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1245–1248. DOI: 10.2967/jnumed.108.052639.
- [38] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ¹¹C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 213–221.
- [39] Li S, Peck-Radosavljevic M, Ubl P, et al. The value of [¹¹C]-acetate PET and [¹⁸F]-FDG PET in hepatocellular carcinoma before and after treatment with transarterial chemoembolization and bevacizumab[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(10): 1732–1741. DOI: 10.1007/s00259-017-3724-2.
- [40] Wu HB, Wang QS, Li BY, et al. F-18 FDG in conjunction with ¹¹C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1092–1097. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182335df4.
- [41] Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, et al. Diagnostic value of combining ¹¹C-choline and ¹⁸F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(5): 852–859. DOI: 10.1007/s00259-015-3241-0.
- [42] Davila JA, Kramer JR, Duan Z, et al. Referral and receipt of treatment for hepatocellular carcinoma in United States veterans: effect of patient and nonpatient factors[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1858–1868. DOI: 10.1002/hep.26287.
- [43] Orcutt ST, Anaya DA. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer[J/OL]. *Cancer Control*, 2018, 25(1):1073274817744621 [2018-04-15].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327594>. DOI: 10.1177/1073274817744621.
- [44] Sung PS, Park HL, Yang K, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake of hepatocellular carcinoma as a prognostic predictor in patients with sorafenib treatment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(3): 384–391. DOI: 10.1007/s00259-017-3871-5.
- [45] Takeuchi S, Rohren EM, Abdel-Wahab R, et al. Refining prognosis in patients with hepatocellular carcinoma through incorporation of metabolic imaging biomarkers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 969–978. DOI: 10.1007/s00259-016-3583-2.
- [46] Sun M, Zhang G, Guo J, et al. Prognostic value of pretreatment PET/CT lean body mass-corrected parameters in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(6): 564–571. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000842.
- [47] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 472–482. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.05.005.

(收稿日期: 2018-04-16)