

糖代谢异常与肌骨系统肿瘤恶性程度的相关性分析

孙浩, 谢睿恒, 岳勇

(联勤保障部队第九六七医院骨科, 辽宁 大连 116021)

摘要:目的 探讨糖代谢异常对于肌骨系统肿瘤恶性程度的影响,分析其与肿瘤恶性程度的相关性。方法 回顾性分析2018年1月-12月我院骨科门诊收治的肌骨软组织源性肿瘤患者190例,收集患者入院糖代谢常规指标,肿瘤组织进行肿瘤细胞预后及耐药监测指标免疫组织化学分析,比较不同肿瘤糖代谢情况,分析糖代谢与患者肿瘤转移及p53、Bcl-2、Ki67、P-gp、GST π 表达的相关性。结果 不同类型肿瘤患者年龄、性别、糖代谢指标及肿瘤转移情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),各类型肿瘤患者糖代谢异常情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);单因素分析显示,糖代谢异常可能是外周神经鞘瘤($OR=4.000, 95\% CI: 1.437\sim 11.132$)和纤维瘤($OR=4.062, 95\% CI: 1.484\sim 11.119$)发生转移的危险因素;糖代谢异常与外周神经鞘瘤的p53、Bcl-2、Ki67、GST π 表达均呈正相关($r=0.369, 0.516, 0.305, 0.339, P<0.05$),与纤维瘤细胞的p53、Ki67、P-gp表达呈正相关($r=0.430, 0.305, 0.363, P<0.05$)。结论 糖代谢异常与肌骨系统来源的外周神经鞘瘤和纤维瘤的转移、预后及耐药的恶性程度密切相关,值得进一步研究。

关键词:糖代谢;梭形细胞瘤;纤维瘤;肌骨软组织;外周神经鞘瘤

中图分类号:R738

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.030

文章编号:1006-1959(2021)19-0116-04

Analysis of the Correlation Between Abnormal Glucose Metabolism and Bone Soft Tissue Tumor Malignancys

SUN Hao, XIE Rui-heng, YUE Yong

(Department of Orthopedics, the 967th Hospital of Joint Logistics Support Force, Dalian 116021, Liaoning, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between abnormal glucose metabolism and malignant degree of musculoskeletal tumors. **Methods** From January to December 2018, 190 patients with musculoskeletal soft tissue-derived tumors were admitted to our Orthopedic Clinic. The routine indicators of glucose metabolism in patients admitted to hospital were collected, and the tumor tissues were subjected to immunohistochemical analysis of tumor cell prognosis and drug resistance monitoring indicators. The glucose metabolism in different tumors was compared, and the correlation between glucose metabolism and tumor metastasis and the expression of p53, Bcl-2, Ki67, P-gp and GST π was analyzed. **Results** There was no significant difference in age, gender, glucose metabolism index and tumor metastasis among patients with different types of tumors ($P>0.05$). There was no significant difference in glucose metabolism abnormality among patients with different types of tumors ($P>0.05$). Univariate analysis showed that abnormal glucose metabolism was a risk factor for metastasis of peripheral schwannoma ($OR=4.000, 95\% CI: 1.437\sim 11.132$) and fibroma ($OR=4.062, 95\% CI: 1.484\sim 11.119$). Abnormal glucose metabolism was positively correlated with the expression of p53, Bcl-2, Ki67 and GST π in peripheral schwannoma ($r=0.369, 0.516, 0.305, 0.339, P<0.05$), and positively correlated with the expression of p53, Ki67 and P-gp in fibroma cells ($r=0.430, 0.305, 0.363, P<0.05$). **Conclusion** Peripheral schwannoma and fibroma derived from abnormal glucose metabolism are closely related to metastasis, prognosis and malignant degree of drug resistance, which is worthy of further study and discussion.

Key words: Glucose metabolism; Spindle cell tumor; Fibroma; Musculoskeletal soft tissue; Peripheral schwannomas

肌骨系统肿瘤是临床骨科常见疾病,根据肿瘤细胞的组织来源可分为外周神经瘤、肌肉瘤、血管肉瘤以及其他^[1],主要可导致骨质损伤破坏,肌肉力量和功能减弱或退化^[2,3]。临床上常规治疗手段为手术切除伴化疗辅助治疗,但由于其病情隐匿性强,且部分类型肿瘤的转移率和复发较高,导致其致残和致死率仍较高。特别是在肿瘤转移的这一特性,如骨肉瘤,约50%的患者在治疗期间出现肺转移,且大多数骨肉瘤肺转移患者长时间内几乎无症状^[4]。探寻和捕捉骨肌系统肿瘤转移的特性是提高骨肌系统肿瘤治疗水平的有效手段。肿瘤患者中糖代谢异常^[5,6]和糖代谢异常调节对肿瘤病程的阻滞作用^[7],提示糖代谢与肿瘤的发生发展密切相关。为此,本研究通过回顾性分析骨肌系统肿瘤患者中糖

代谢异常和肿瘤病程的关系,旨在明确肌骨系统肿瘤患者糖代谢异常与肿瘤恶性程度和转移的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月-12月联勤保障部队第九六七医院骨科收治的190例肌骨系统肿瘤患者,分别为外周神经鞘瘤66例,纤维瘤69例,横纹肌肉瘤11例,血管肉瘤26例,其他肿瘤18例。纳入标准:所有患者均经病理检查确诊;排除标准:存在免疫缺陷疾病、遗传性疾病、其他实体性肿瘤和血液病肿瘤、近1年进行过大型手术、使用过调节血糖药物的患者。

1.2 方法 收集患者一般资料,包括性别、年龄、糖代谢异常情况、肿瘤转移、转移灶情况、恶性程度及耐药情况。糖代谢异常情况指标包括空腹血糖损伤(IFG)、糖耐量受损(IGT)及总糖化血红蛋白(GHbA1),具体判定标准:空腹血糖3次以上 ≥ 6.1 mmol/L、总糖化血红蛋白2次以上 $\geq 8\%$ 、糖耐量检测负荷后2

作者简介:孙浩(1981.9-),男,吉林通化人,硕士,主治医师,主要从事四肢骨创伤的治疗工作

通讯作者:岳勇(1970.4-),男,安徽砀山县人,硕士,副主任医师,主要从事骨外科各类常见疾病的诊断及治疗工作

h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L。免疫组化检测判定患者肿瘤类型和恶性程度,具体方法按照试剂检测说明进行,免疫组化检测抗体和试剂均由福州迈新生物技术开发有限公司提供,肿瘤恶性程度指标包括 p53、Bcl-2、Ki-67;耐药性抗体指标为 P-gp、GST- π 。

1.3 观察指标 比较不同肌骨系统肿瘤患者的血糖代谢、肿瘤转移发生情况,分析血糖代谢异常与肿瘤转移的相关性,分析患者血糖代谢异常与肿瘤恶性程度指标及耐药性抗体指标的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用(%)表示,行 χ^2 检验;相关性采用 Pearson' 相关系数进行分析,风险评估采用比值比(OR)表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肌骨系统肿瘤患者一般资料比较 不同肌骨系统肿瘤患者年龄、性别、糖代谢及转移情况比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。不同肌骨软组织源性肿瘤的糖代谢异常情况比较,各肿瘤患者 IFG、IFG、GHbA1 异常比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 糖代谢异常与肌骨软组织源性肿瘤恶性程度及耐药性的相关性分析 糖代谢异常与外周神经鞘瘤患者的 p53、Bcl-2、Ki67、GST- π 表达呈正相关,见表 3;糖代谢与纤维瘤患者的 p53、Ki67、P-gp 表达阳性正相关,见表 4。

2.3 糖代谢异常与肌骨系统肿瘤转移的相关性分析 糖代谢异常与外周神经鞘瘤和纤维瘤发生转移呈正相关($r=0.333、0.335, P < 0.05$),糖代谢异常是外周神经鞘瘤(OR=4.000,95%CI:1.437~11.132)和纤维瘤(OR=4.062,95%CI:1.484~11.119)患者转移的危险因素,见表 5。糖代谢异常与外周神经鞘瘤和纤维瘤发生转移的病灶数相关性分析显示,糖代谢异常与肿瘤转移数量呈正相关,见表 6。

表 1 不同肌骨系统肿瘤患者一般资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	外周神经鞘瘤	神经纤维瘤	横纹肌肉瘤	血管肉瘤	其他肿瘤	统计值	P
性别						$\chi^2=0.064$	1.000
男	40(60.60)	43(62.32)	7(63.64)	16(61.54)	11(61.11)		
女	26(39.40)	26(39.68)	4(36.36)	10(38.46)	7(38.89)		
年龄(岁)	47.17 \pm 14.59	43.01 \pm 19.54	45.30 \pm 14.57	43.70 \pm 15.67	45.23 \pm 17.23	F=1.134	0.281
糖代谢异常						$\chi^2=8.410$	0.078
无	17(25.76)	34(49.28)	5(45.45)	11(42.31)	8(44.44)		
有	49(74.24)	35(50.72)	6(54.55)	15(57.69)	10(55.56)		
转移						$\chi^2=2.540$	0.638
否	33(50.00)	37(53.62)	5(45.45)	10(38.46)	7(38.89)		
是	33(50.00)	32(46.38)	6(54.55)	16(61.54)	11(61.11)		
转移灶						$\chi^2=1.428$	0.863
单发	13(39.39)	16(50.00)	2(33.33)	6(37.50)	4(36.36)		
多发	20(60.61)	16(50.00)	4(66.67)	10(62.50)	7(63.64)		

表 2 不同肌骨软组织源性肿瘤糖代谢异常情况比较[n(%)]

项目	纤维瘤	横纹肌肉瘤	血管肉瘤	其他肿瘤	χ^2	P
IFG					2.941	0.568
+	35(50.72)	6(54.55)	15(57.69)	10(55.56)		
-	34(49.28)	5(45.45)	11(42.31)	8(44.44)		
IGT					3.727	0.444
+	28(40.58)	6(54.55)	10(38.46)	9(50.00)		
-	41(59.42)	5(45.45)	16(38.46)	9(50.00)		
GHbA1					9.437	0.051
+	21(30.43)	5(45.45)	7(26.92)	8(44.44)		
-	48(69.57)	6(54.55)	19(73.08)	10(55.56)		
χ^2	0.053	0.886	0.075	0.801		
P	5.890	0.243	5.193	0.444		

表3 糖代谢异常与外周神经鞘瘤恶性程度及耐药性的相关性分析(n)

肿瘤类型	糖代谢异常	恶性程度抗体						耐药相关抗体			
		p53		Bcl-2		Ki67		P-gp		GST-π	
		-	+	-	+	-	+	敏感	耐药	敏感	耐药
外周神经鞘瘤	+	11	6	12	5	11	6	8	9	9	8
	-	12	37	8	41	15	34	11	38	9	40
	χ^2	8.991		17.595		6.145		3.729		7.606	
	P	0.003		0.000		0.013		0.053		0.006	
	r	0.369		0.516		0.305		/		0.339	

表4 糖代谢异常与纤维瘤恶性程度及耐药性的相关性分析(n)

肿瘤类型	糖代谢异常	恶性程度抗体						耐药相关抗体			
		p53		Bcl-2		Ki67		P-gp		GST-π	
		-	+	-	+	-	+	敏感	耐药	敏感	耐药
纤维瘤	+	25	9	17	17	20	14	24	10	19	15
	-	11	25	17	18	10	25	12	23	17	18
	χ^2	12.927		0.014		6.423		9.109		0.369	
	P	0.000		0.906		0.011		0.003		0.357	
	r	0.430		/		0.305		0.363		/	

表5 糖代谢异常与肌骨软组织源性肿瘤转移的相关性分析(n)

肿瘤类型	糖代谢异常	转移情况		χ^2	P
		有	无		
外周神经鞘瘤	+	22	11	7.333	0.007
	-	11	22		
纤维瘤	+	22	13	7.757	0.005
	-	10	24		
横纹肌肉瘤	+	4	2	/	0.392*
	-	2	3		
血管肉瘤	+	11	5	0.914	0.339
	-	5	5		
其他肿瘤	+	7	4	0.076	0.783
	-	4	3		

注:*表示采用 Fisher's 精确检验

表6 外周神经鞘瘤和神经纤维瘤糖代谢异常与转移灶的相关性分析(n)

肿瘤类型	糖代谢异常	转移灶		χ^2	P	r
		单发	多发			
外周神经鞘瘤	+	6	16	4.062	0.044	-0.351
	-	7	4			
纤维瘤	+	5	12	0.614	0.013	-0.438
	-	11	4			

3 讨论

软组织肿瘤是人体分布最广泛的肿瘤,也是肌骨系统肿瘤中的重要部分。其按照组织来源可分为上皮组织和间叶组织,在肌骨系统中对应的梭形细胞瘤有主要有神经类的外周神经鞘瘤和神经纤维瘤,肌肉类为横纹肌肉瘤,血管相关的为血管肉瘤,以及其他肿瘤^[7]。这类肿瘤发病隐匿性强,致残和致

死率较高,目前国内无独立专业团体对此类疾病进行规范、总结。肌骨系统肿瘤的治疗手段多以手术联合化疗,虽然手术可以切除肿瘤组织,但化疗对肿瘤转移的控制较差,导致软组织瘤的整体诊疗水平偏低^[8]。

研究发现^[9,10],在肿瘤发生发展过程中,整个细胞代谢网络发生代谢重编程,能量物质在代谢网络中的流向和流量被重新编辑。糖为机体所有细胞提供重要的物质和能量基础,糖代谢异常在肿瘤代谢中的表现尤为突出。为满足肿瘤细胞生长增殖的物质和能量需求,肿瘤细胞通过突破端粒的复制限制、自给自足的生长信号、抵御细胞凋亡、实现免疫逃逸、重编程细胞内基因的表达、促进细胞迁移和浸润以及增强血管新生等途径影响和改变机体的物质和能量代谢方式^[11,12],而改变的物质和能量代谢可反向影响并促进肿瘤细胞的增殖、转移和变异等生理过程,这一过程变化一直处于动态进展中^[13]。在涉及物质和能量代谢过程中,糖代谢是最重要的物质和能量代谢来源,肿瘤细胞对于高糖的需求已在多数的研究中被证实^[14]。

本研究发现,肌骨系统肿瘤发病类型与年龄、性别、糖代谢无关;但糖代谢异常与外周神经鞘瘤和纤维瘤的转移以及转移病灶的数量有关,且糖代谢异常可能是外周神经鞘瘤和纤维瘤转移的危险因素。对肿瘤恶性程度的分析发现,糖代谢异常与外周神经鞘瘤的 p53、Bcl-2、Ki67、GSTπ 表达呈正相关,与纤维瘤细胞的 p53、Ki67、P-gp 表达呈正相关,提示糖代谢异常参与了肌骨系统中外周神经鞘瘤和纤维瘤的发展。既往研究报道,p53 通过调控氧化应激参

与肿瘤的进展^[15];而增殖及抗凋亡指标 Bcl-2、Ki-67 阳性表达,以及药物抵抗相关蛋白 GST- π 、P-gp 与糖代谢异常密切相关^[16]。

综上所述,糖代谢异常与肌骨系统来源的外周神经鞘瘤和纤维瘤的转移、预后及耐药的恶性程度密切相关,值得进一步研究。

参考文献:

[1]牛晓辉.2017版NCCN《骨肿瘤临床实践指南》更新与解读[J].中华外科杂志,2017,55(1):41-43.
[2]张军良,周幸,施鑫,等.骨与软组织肿瘤活检[J].中国矫形外科杂志,2017,25(3):243-246.
[3]Hayashi K,Yamamoto N,Takeuchi A,et al.Clinical course of grafted cartilage in osteoarticular frozen autografts for reconstruction after resection of malignant bone and soft-tissue tumor involving an epiphysis[J].J Bone Oncol,2020(24):100310.
[4]彭静.三种双膦酸盐类药物治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床效果和安全性对比分析[J].中国现代医生,2020,58(8):101-103,107.
[5]Song D,Hao J,Fan D.Biological properties and clinical applications of berberine[J].Front Med,2020,14(5):564-582.
[6]Wang G,Li Y,Yang Z,et al.ROS mediated EGFR/MEK/ERK/HIF-1 α Loop Regulates Glucose metabolism in pancreatic cancer[J].Biochem Biophys Res Commun,2018,500(4):873-878.
[7]Liu G,Song G.Regulation of tumor cell glycometabolism and tumor therapy [J].Journal of Biomedical Engineering,2019,36(4):

691-695.

[8]贾伟平,陈莉明.中国持续葡萄糖监测临床应用指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2017,9(11):667-675.
[9]徐欣元,沈岚,药立波.肿瘤代谢重编程中的癌基因与抑癌基因[J].中国生化药物杂志,2016(9):1-5.
[10]吴金亮,许艳,黄晓蕾,等.肿瘤相关成纤维细胞的代谢重编程及其在肿瘤发生、发展中的作用[J].医学研究杂志,2016,45(11):11-14.
[11]Lu J.The Warburg metabolism fuels tumor metastasis [J].Cancer Metastasis Rev,2019,38(1-2):157-164.
[12]Zhuyan J,Chen M,Zhu T,et al.Critical steps to tumor metastasis: alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche [J].Cell Biosci,2020(10):89.
[13]魏慧君,郭丽丽,李林,等.Warburg效应及其对肿瘤转移的影响[J].中国肺癌杂志,2015,18(3):179-183.
[14]Thwe PM,Peigrom LR,Cooper R,et al.Cell -Intrinsic Glycogen Metabolism Supports Early Glycolytic Reprogramming Required for Dendritic Cell Immune Responses [J].Cell Metab,2017,26(3):558-567.
[15]马屹莹,杨倩,张璐,等.c-Abl通过p53信号通路促进高糖诱导的足细胞凋亡[J].中华肾脏病杂志,2016,32(6):444-449.
[16]陈昌贤,胡艳玲,李力.卵巢癌多药耐药相关基因的生物信息学分析[J].肿瘤防治研究,2016,43(6):492-496.

收稿日期:2020-12-30;修回日期:2021-02-04

编辑/王朵梅