

· 基础研究 ·

结直肠癌中SIRT5的表达与¹⁸F-FDG PET/CT标准化摄取值的关系及机制研究

施 良¹, 尤琴琴¹, 沙 鑫², 安淑娴³, 刘建军³, 王 峰^{1*}

¹南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)核医学科, 江苏 南京 210006; ²江苏大学附属医院普外科, 江苏 镇江 212001; ³上海交通大学附属仁济医院核医学科, 上海 200127

[摘 要] 目的:检测结肠癌中沉默调节蛋白5(Sirtuin 5, SIRT5)表达情况并探讨其与¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)最大标准化摄取值(the maximum standardized uptake value, SUVmax)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)表达以及患者临床参数的关系。方法:回顾性分析78例术前行¹⁸F-FDG正电子发射型计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)的结直肠癌患者,免疫组化分析SIRT5、GLUT1蛋白表达,与SUVmax、临床参数、预后指标做相关分析。使用CRISPR/Cas9技术敲除SIRT5,研究其对结直肠癌细胞糖酵解以及缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α)转录活性的影响。结果:结直肠癌肿瘤组织中SIRT5较癌旁组织高表达($P < 0.01$),且高表达者预后欠佳($P < 0.01$)。结直肠癌低分化者SUVmax和SIRT5表达明显高于中分化者(18.18 ± 4.06 vs. 12.72 ± 2.60 , $P < 0.01$; 2.14 ± 0.74 vs. 1.10 ± 0.77 , $P < 0.01$)。结直肠癌患者SIRT5表达与SUVmax呈正相关(Spearman相关系数=0.648, $P < 0.05$)。敲除SIRT5基因,抑制肿瘤细胞¹⁸F-FDG摄取、GLUT1表达和HIF1 α 转录活性。结论:SIRT5可通过HIF1 α /GLUT1促进结直肠癌¹⁸F-FDG的摄取,SIRT5可能是结肠癌治疗的潜在靶点。

[关键词] 结直肠癌;SIRT5;SUVmax;HIF1 α

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)03-333-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220304

Relationship between SIRT5 expression and ¹⁸F-FDG PET/CT standardized uptake in colorectal cancer and its mechanism study

SHI Liang¹, YOU Qinqin¹, SHA Xin², AN Shuxian³, LIU Jianjun³, WANG Feng^{1*}

¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006; ²Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001; ³Department of Nuclear Medicine, Ren Ji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to determine whether fructose Sirtuin 5 (SIRT5) expression is associated with fluorine 18 (¹⁸F) fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation, glucose transporter 1 (GLUT1) expression and clinical parameters in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods:** Seventy-eight patients with CRC underwent ¹⁸F-FDG combined positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) were analyzed. The relationship between maximum standardized uptake (SUVmax) and expression of SIRT5 and GLUT1 was analyzed, and the clinical prognosis were analyzed. The effects of SIRT5 on glycolysis and HIF1 α transcriptional activity in colorectal cancer cells were investigated by using CRISPR/Cas9 technique to knock-out SIRT5. **Results:** The expression of SIRT5 was higher in CRC tissues when compared with in para-carcinoma tissues ($P < 0.01$). The prognosis was poor in patients with high SIRT5 expression ($P < 0.01$). SUVmax and SIRT5 expression were higher in patients with poorly differentiated CRC than in those with well to moderately differentiated CRC (18.18 ± 4.06 vs. 12.72 ± 2.60 , $P < 0.01$; 2.14 ± 0.74 vs. 1.10 ± 0.77 , $P < 0.01$). There was a positive

[基金项目] 国家自然科学基金(82001865);江苏省自然科学基金(BK20200145);南京医科大学临床科研课题(NMUB 2019169)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fengwangcn@hotmail.com

relationship between SIRT5 expression and SUVmax (Spearman correlation coefficient=0.648, $P < 0.05$). Knock-out SIRT5 gene in CRC cells led to a significant decrease in GLUT1 expression, ^{18}F -FDG uptake, and HIF1 α transcriptional activity. **Conclusion:** SIRT5 might inhibit ^{18}F -FDG uptake via the HIF1 α /GLUT1 pathway in CRC. SIRT5 might be a potential target for the treatment of CRC.

[Key words] colorectal cancer; SIRT5; SUVmax; HIF1 α

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(03): 333-339]

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,全球每年新增140万例,发病率居所有肿瘤第3位^[1]。超过50%的结直肠癌患者在诊断时已错失手术机会,预后欠佳,而伴有远处转移的晚期结直肠癌患者其5年生存率低于10%^[2]。因此,寻找有效的分子靶点为结直肠癌患者早期诊疗提供依据,对提高患者的预后至关重要。

基于肿瘤糖酵解旺盛的特点, ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)正电子发射型计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)广泛应用于许多恶性肿瘤诊断、分期、疗效监测及预后分析^[3]。摄取葡萄糖是糖酵解的第一个步骤,葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)在多种肿瘤细胞中高表达,控制着葡萄糖的摄入^[4],但GLUT1表达增高机制尚不完全清楚。沉默调节蛋白5(Sirtuin 5, SIRT5)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的赖氨酸去酰化修饰酶^[5]。SIRT5可以通过其去乙酰化、去丙二酰化、去琥珀酰化、去戊二酰化等修饰影响多种葡萄糖代谢过程中的关键酶,进而促进肿瘤细胞糖酵解^[6]。据报道,肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤中SIRT5 mRNA或蛋白表达明显升高,提示SIRT5在某些方面可能具有潜在的促肿瘤作用^[5]。但SIRT5在结直肠癌糖酵解中的作用及其潜在机制尚无定论。据此,本研究拟分析结直肠癌患者SIRT5与 ^{18}F -FDG PET/CT显像、GLUT1表达和患者预后的关系,并进一步探讨可能存在的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

回顾性收集2015年12月—2020年12月在南京市第一医院和江苏大学附属医院外科行手术治疗的结直肠癌患者共78例。所有患者均经术后病理明确诊断为原发性结直肠癌;结直肠癌组织及对应的正常癌旁组织齐全;术前未进行任何放、化疗及其他辅助治疗;患者均有完整的临床资料,包括性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤分化程度、淋巴结转移

情况、TNM分期;患者术后随访至2021年5月,随访时间6~65个月。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情并签署同意书。

DLD1、HT-29细胞(人结直肠癌细胞系,中国科学院),用含10%胎牛血清的RPMI1640培养基培养,添加100 mg/mL青霉素和100 mg/mL链霉素,置于37℃含5%CO₂的细胞培养箱中。

1.2 方法

1.2.1 ^{18}F -FDG PET/CT检查

受检者检查前空腹至少6 h,检查前控制患者血糖正常。按照0.05~0.10 mCi/kg静脉注射 ^{18}F -FDG(南京江原安迪科公司),静息60 min排空尿液后使用联影Umi780 PET/CT扫描仪或Siemens超高清Biograph mCT xPET/CT扫描仪进行扫描。扫描范围:颅顶至大腿根部。扫描参数:CT扫描(120 kV, 200 mA,螺距0.987 5 mm,旋转时间0.5 s,层厚3 mm,间隔1.5 mm),PET采集(3 min/床位、采集4个床位、床位重叠26%)。CT数据进行衰减校正,采用自适应滤波函数及2次迭代重建法,处理重建图像。在横轴位融合图像上使用软件自动勾画感兴趣区三维体积,计算得出最大标准化摄取值(maximal standard uptake value, SUVmax)。由2位高年资核医学医师独立阅片,结果有分歧时经讨论得出统一结论。

1.2.2 免疫组化染色

10%福尔马林液固定的石蜡切片(厚度5 μm),常规脱蜡和水化后,PBS冲洗3次,再用0.01 mol/L枸橼酸盐抗原修复液(pH值6.0)进行抗原热修复(微波法)。SIRT5抗体(Abcam公司,英国)及GLUT1抗体(Abcam公司,英国)孵育后,辣根过氧化物酶标记二抗(上海CST公司)孵育,DBA染色,苏木素染料复染,脱水,透明,封片。由2位有经验的病理学医师独立分析。按染色强度进行评分(评分标准:0=未染色,1=黄色,2=浅褐色,3=深棕色;分值0~1分为低表达,2~3分为高表达)。

1.2.3 CRISPR/Cas 9 基因编辑敲除(knock-out, KO) SIRT5 基因

设计SIRT5-KO引物。正向序列:5'-CACCG-

GCTGGGAAATCAATCGACTT-3'; 反向序列:5'-AAACAAGTCGATTGATTTCCCAGCC-3'。KO引物退火后与Lenti-CRISPRv2载体连接,转化DH5 α 细菌,涂于LB平板上生长14 h,挑单克隆入LB培养基转移到摇床摇动30 min,送公司测序验证。验证正确的KO质粒与病毒包装质粒gag和wvg一起转染HEK293T细胞,48 h后收集培养液感染细胞,同时加2 μ L Polybrene($\times 1\ 000$),感染48 h后,加2 g/L puromycin筛选感染细胞。筛选2周后,鉴定细胞KO效率。

1.2.4 荧光素酶报告基因检测

将细胞接种到6孔板上,报告质粒(p2.1)和对照质粒(pSV40-Renilla)转染24 h,然后在20%的氧气下暴露24 h。按照双荧光素酶检测试剂盒说明书(Promega公司,美国)对细胞提取物进行分析。p2.1与pSV40-Renilla荧光强度的比率代表缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)的转录活性。

1.2.5 免疫荧光检测

单层细胞在24孔板内的爬片上生长,弃培养液后,PBS清洗3次,3%~4%多聚甲醛固定,每孔用200 μ L含0.25% Triton X-100的PBS清洗3次,200 μ L含1% BSA的PBST,摇床上室温封闭30 min;弃上清,加入合适浓度的一抗,摇床上室温孵育1 h,PBS清洗3次后加入合适浓度的荧光二抗,摇床上室温避光孵育1 h;PBS清洗3次后加入DAPI,室温静置2 min;封片胶将其固定在载玻片上,荧光显微镜下观察。

1.2.6 细胞¹⁸F-FDG摄取和乳酸的测定

¹⁸F-FDG摄取测定:12孔板每孔铺 1×10^5 个细胞,用2 μ Ci/mL的¹⁸F-FDG无糖培养基1 mL培养1 h,弃培养基,PBS清洗细胞2次,用0.1 mol/L NaOH溶液1 mL裂解细胞,转移至 γ 计数管检查。乳酸检测:吸取4 μ L细胞裂解液加入酶标板中,加入200 μ L乳酸检测工作液,37 $^{\circ}$ C避光孵育10 min;用酶联免疫检测仪于530 nm波长处测定吸光度值;取稀释乳酸标准品液,同法作标准曲线;按照标准曲线计算样本中的乳酸浓度,并通过细胞蛋白浓度校正,设3复孔做统计分析。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,总体生存率分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验。数据结果采用Graphpad Prism 5软件作图。所有实验重复3次。 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SIRT5在结直肠癌组织中的表达情况及与临床参数、疾病预后的相关性

78例结直肠癌标本中,40例(51.28%)SIRT5高表达(图1A),染色颗粒主要分布在胞浆中,而癌旁组织中SIRT5高表达率仅48.72%(38/78)。相较于癌旁组织,癌组织中SIRT5高表达率明显较高($P<0.05$)。对SIRT5在结直肠癌和癌旁组织免疫组化结果进行半定量分析,结果显示SIRT5在结直肠癌组织的表达远远高于癌旁组织($P<0.01$,图1B)。SIRT5的表达水平与结直肠癌的分化程度、肿瘤大小相关($P<0.05$),而与患者性别、年龄、肿瘤分期、淋巴结转移无关($P>0.05$,表1)。78例结直肠癌患者中,死亡21例,占随访总例数的26.9%;术后复发18例,占随访总例数的23.1%。生存曲线表明相较于SIRT5低表达的结直肠癌患者,SIRT5高表达的结直肠癌患者的总体生存率较低($P<0.05$,图1C)。这些结果表明,SIRT5的高表达往往预示着结直肠癌患者预后不良。

2.2 结直肠癌原发病灶¹⁸F-FDG摄取与SIRT5、GLUT1表达以及肿瘤分化的关系

当SIRT5表达的染色强度评分分别为0、1、2、3时,结直肠癌的SUV_{max}值分别为 11.04 ± 1.81 、 13.31 ± 3.21 、 15.76 ± 3.76 、 20.11 ± 3.25 ;即随着SIRT5表达的增加,SUV_{max}逐渐增高(Spearman相关系数=0.648, $P<0.05$,图2A)。ROC曲线分析提示,当SUV_{max}=14.78时,¹⁸F-FDG PET/CT可以预测SIRT5的表达水平,其诊断灵敏度和特异度分别为51.5%和83.3%(图2B)。2个典型结直肠癌病例所示(图2C),SIRT5高表达者结直肠癌的SUV_{max}高;SIRT5低表达者结直肠癌的SUV_{max}低。结直肠癌的分化程度越低,SUV_{max}值越高(18.18 ± 4.06 vs. 12.72 ± 2.60 , $P<0.01$,图2D);同时发现,SIRT5的表达水平也随着分化程度的减低而增高(2.14 ± 0.74 vs. 1.10 ± 0.77 , $P<0.01$,图2E)。GLUT1是影响肿瘤¹⁸F-FDG摄取最关键的因素,结直肠癌GLUT1高表达组的SUV_{max}值显著大于结直肠癌GLUT1低表达组的SUV_{max}值($P<0.05$,图2F)。而Spearman相关分析显示,SIRT5表达与GLUT1表达之间存在显著正相关(Spearman相关系数=0.527, $P<0.05$)。

2.3 SIRT5对结直肠癌细胞糖酵解的影响及机制

通过CRISPR/Cas 9基因编辑技术在DLD1和

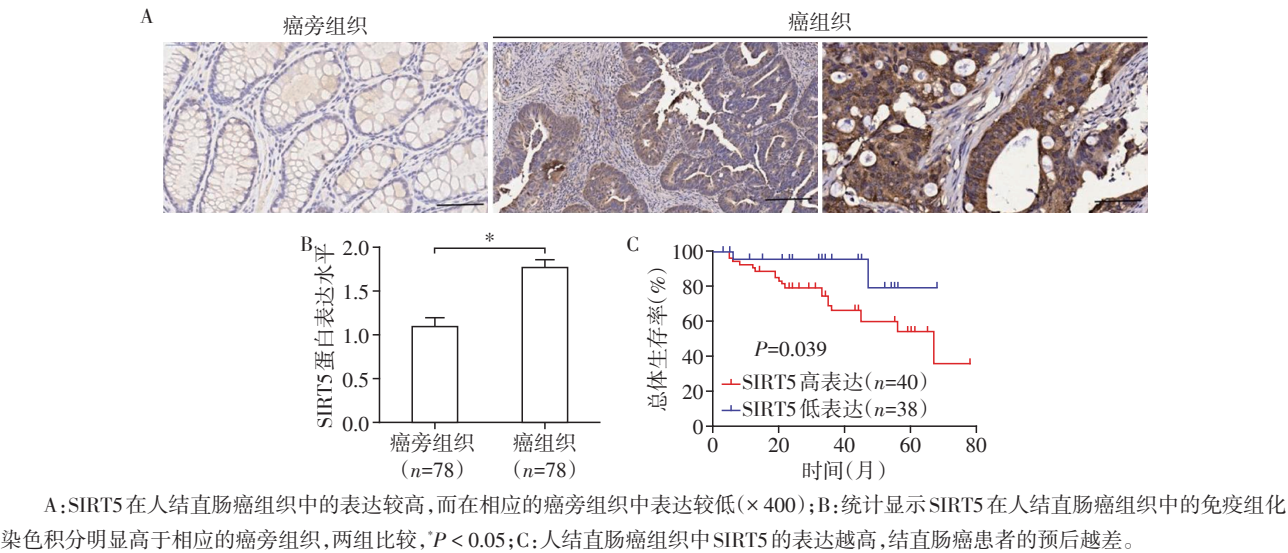


图1 人结直肠癌组织中SIRT5的表达情况以及其与患者预后的关系

Figure 1 The expression of SIRT5 in human colorectal cancer tissues and its relationship with prognosis

表1 78例结直肠癌患者SIRT5与临床病理特征的关系

Table 1 The relationship between SIRT5 and clinicopathological features in 78 patients with colorectal cancer

临床参数	例数	SIRT5水平		P值
		低表达 (n=38)	高表达 (n=40)	
年龄				0.249
<60岁	42	23(54.8)	19(45.2)	
≥60岁	36	15(41.7)	21(58.3)	
性别				0.180
男性	45	19(42.2)	26(57.8)	
女性	33	19(57.6)	14(42.4)	
肿瘤分级				0.690
0~Ⅱ级	25	13(52.0)	12(48.0)	
Ⅲ~Ⅳ级	53	25(47.2)	28(52.8)	
肿瘤大小				0.013
<4.0 cm	34	22(64.7)	12(35.3)	
≥4.0 cm	44	16(36.4)	28(63.6)	
组织学分级				0.025
中高分化	52	30(57.7)	22(42.3)	
低分化	26	8(30.8)	18(69.2)	
淋巴结转移				0.981
阴性	35	17(48.6)	18(51.4)	
阳性	43	21(48.8)	22(51.2)	

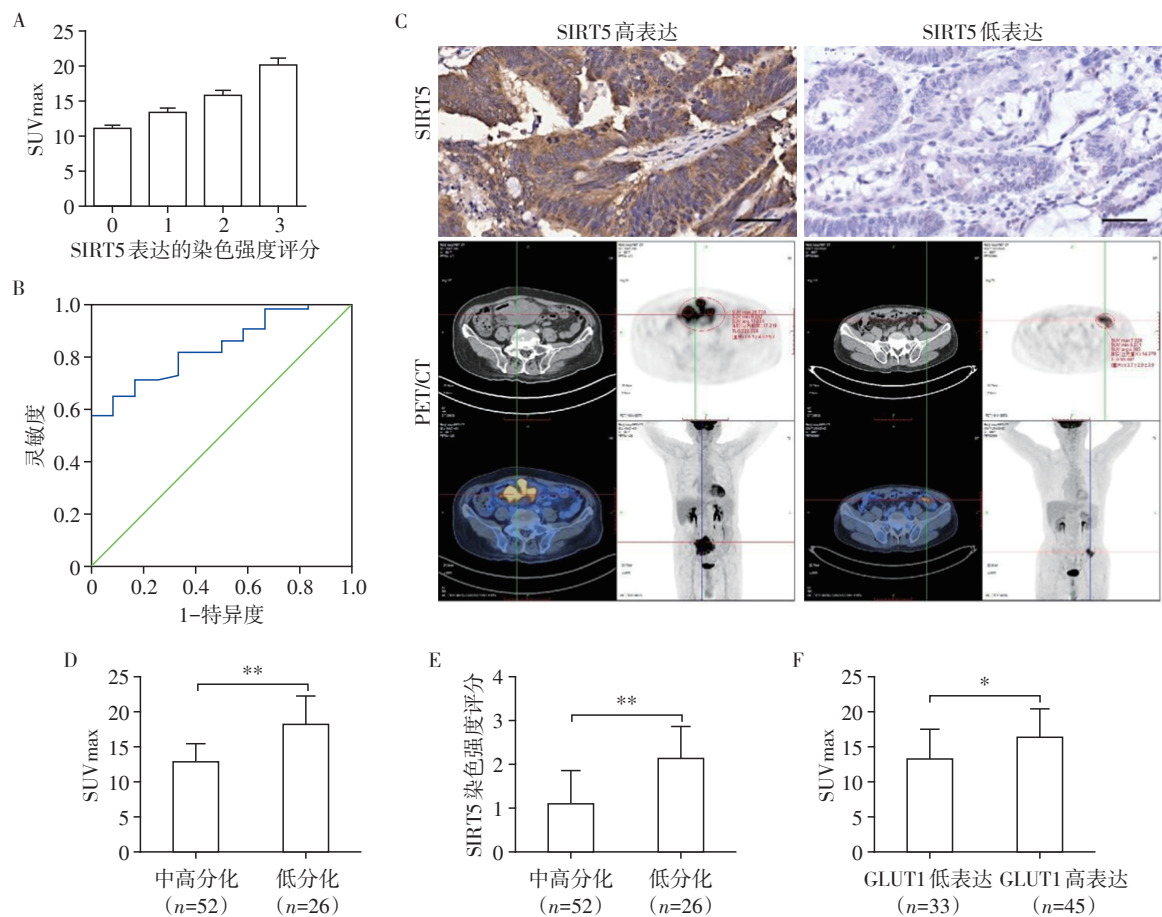
HT29细胞内准确敲除 SIRT5 基因。结果发现,与野生型(wild type, WT)组相比,SIRT5 敲除抑制了肿瘤细胞¹⁸F-FDG摄取和乳酸的产生(图3A、B)。还发现KO-SIRT5显著抑制结直肠癌细胞GLUT1蛋白免疫荧光表达水平(图3C)。荧光素酶报告基因试验证

实, SIRT5-KO 显著抑制了 HIF1α 的转录活性(图3D)。对细胞进行缺氧处理, SIRT5-KO 能够部分拮抗缺氧诱导 HIF1α 活性增高而导致的¹⁸F-FDG 摄取的增强(图3E)。

3 讨 论

Warburg 效应是指肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下,仍优先利用糖酵解的方式进行葡萄糖代谢^[7]。基于 Warburg 效应的分子显像技术¹⁸F-FDG PET/CT 已广泛应用于结直肠癌肿瘤分期、疗效监测、预后判断等领域^[3]。近年来,关于癌基因、糖酵解酶及其下游通路在结直肠癌中的作用是临床、基础科学研究的热点和难点,寻找结直肠癌糖酵解靶向治疗的关键点,并建立分子影像学动态评估、监测体系,对改善结直肠癌的诊治具有重要意义。

最新研究表明, SIRT5 不仅是一种蛋白质翻译后修饰调节酶,同时也能发挥致癌作用,可能作为肿瘤治疗的靶点^[6,8]。癌症基因组图谱研究工作组研究结果显示,30%的高级别浆液性卵巢癌 SIRT5 表达上调^[9]。Yang 等^[10]研究结果显示,敲除 SIRT5 可以上调丝氨酸羟甲基转移酶的琥珀酰化水平,显著抑制骨肉瘤细胞的生长。本研究结果表明,人结直肠癌组织中 SIRT5 蛋白表达水平明显高于癌旁组织。SIRT5 表达和结直肠癌分化程度以及原发病灶大小相关。SIRT5 表达水平较高的患者总体生存率和无病生存率低,预后不良。这些数据表明, SIRT5 可能在结直肠癌发生发展过程中发挥重要作用,并可能作为结直肠癌的一种新的诊断标志物或治疗靶点。



A: 统计显示,人结直肠癌组织中SIRT5的表达与结直肠癌SUVmax呈正相关。患者SIRT5表达与SUVmax呈正相关;B:ROC曲线分析,SUVmax阈值为14.78时,可以预测SIRT5表达,预测的灵敏度和特异度分别为51.5%和83.3%。ROC曲线下的面积为0.730(95%CI:0.566~0.895; $P=0.011$);C:2个典型病例显示,SIRT5高表达者结直肠癌的SUVmax高,SIRT5低表达者结直肠癌的SUVmax低($\times 400$);D:低分化结直肠癌患者SUVmax显著高于中高分化者;E:低分化结直肠癌患者SIRT5表达也显著高于中高分化者;F:结直肠癌患者GLUT1高表达者SUVmax也显著增高。两组比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$ 。

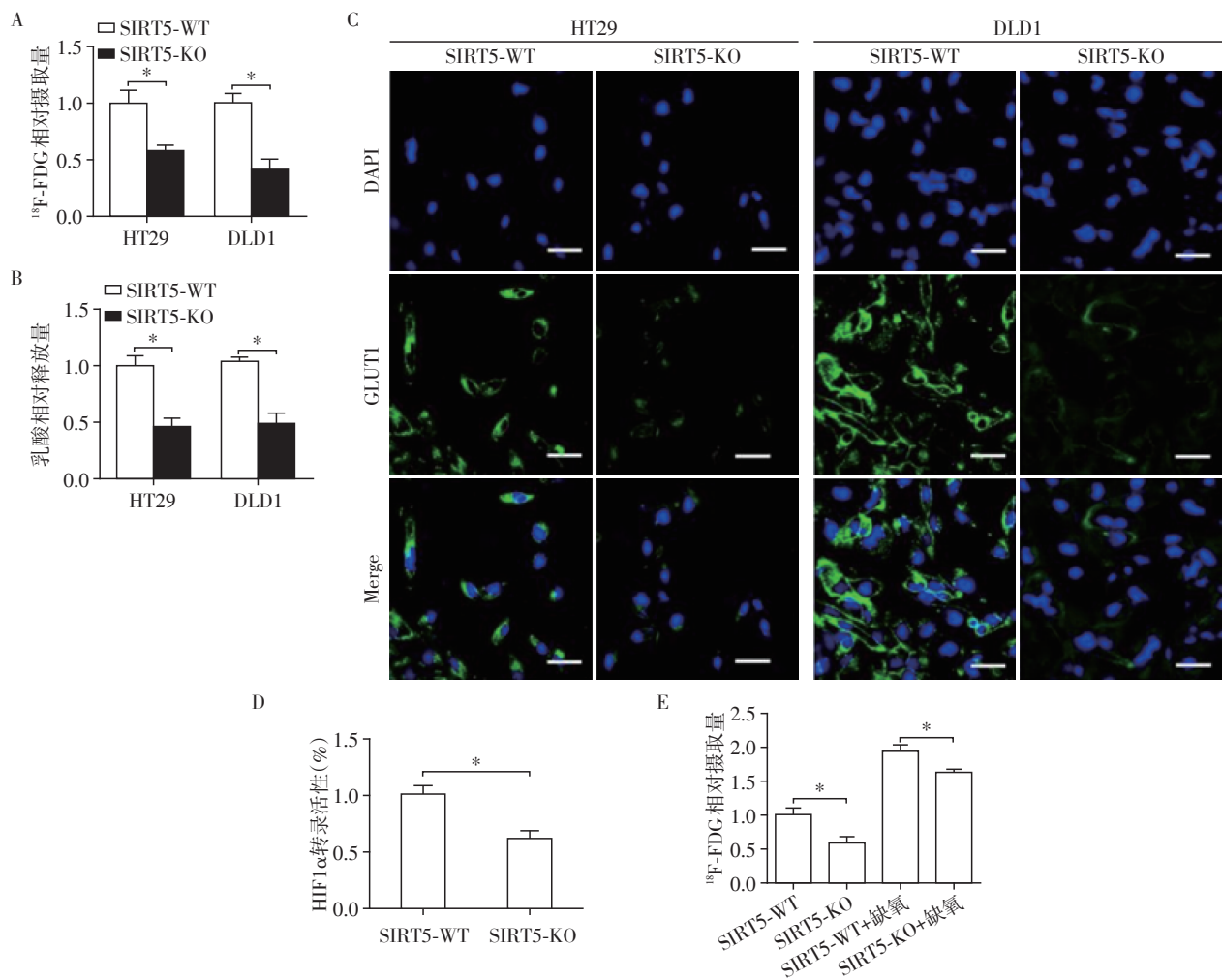
图2 SIRT5表达与结直肠癌患者¹⁸F-FDG摄取的相关性

Figure 2 Correlation between SIRT5 expression and ¹⁸F-FDG uptake in patients with colorectal cancer

进一步研究结直肠癌患者SIRT5的表达、肿瘤临床参数和¹⁸F-FDG摄取之间的关系。发现在结直肠癌样本中,低分化的结直肠癌SUVmax明显高于中、高度分化的结直肠癌;这与之前王晓燕等^[11]的研究结果相一致。同时,研究还发现,低分化肿瘤中SIRT5的表达水平明显高于中、高分化。SUVmax与SIRT5的表达呈显著正相关。体外培养两株结直肠癌细胞,以进一步验证上述临床分析结果。发现KO-SIRT5明显抑制了结直肠癌细胞¹⁸F-FDG摄取水平。结直肠癌¹⁸F-FDG摄取的增加可能是由于SIRT5的表达增高所致。

在大多数肿瘤细胞中,葡萄糖通过GLUT1转运到细胞中^[12]。结直肠癌¹⁸F-FDG摄取也与其细胞膜上GLUT1的表达有关^[13],但究竟何种致癌因素导致GLUT1表达增高,尚不完全清楚。本研究也再次验

证了GLUT1表达和结直肠癌SUVmax之间的正相关性;同时也发现SIRT5表达和GLUT1表达亦呈正相关。Lv等^[14]发现在非小细胞肺癌H1299细胞中敲减SIRT5会导致GLUT1 mRNA和蛋白水平降低。本研究发现,结直肠癌细胞中敲除SIRT5也导致GLUT1蛋白免疫荧光强度的减低,同时伴随着肿瘤细胞¹⁸F-FDG摄取下降。这提示SIRT5可能是通过改变肿瘤细胞GLUT1表达进而影响其¹⁸F-FDG摄取。Nishida等^[15]发现,小鼠肝脏中SIRT5可以去丙二酰化糖酵解中的磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehydes-phosphate dehydrogenase, GAPDH),导致GAPDH活性增加,糖酵解通量升高;而Marcon等^[16]进一步证实SIRT5与GAPDH可以发生蛋白相互作用。缺氧或癌基因引起HIF1 α 的激活普遍存在于人类肿瘤细胞中,并由此导致肿瘤细胞向糖酵解



A: SIRT5-KO抑制结直肠癌细胞 HT29 和 DLD1 对 ^{18}F -FDG 的摄取,而过表达 SIRT5 则相反;B: SIRT5-KO 抑制结直肠癌细胞 HT29 和 DLD1 乳酸的产生;C: SIRT5-KO 抑制结直肠癌细胞 HT29 和 DLD1 表面膜蛋白 GLUT1 的表达($\times 400$);D: SIRT5-KO 抑制结直肠癌细胞 DLD1 内 HIF1 α 转录活性;E: KO-SIRT5 部分抑制缺氧培养条件下 HIF1 α 激活导致的 ^{18}F -FDG 摄取增高。两组比较, $^*P < 0.05, n=3$ 。

图3 SIRT5对结直肠癌细胞糖酵解的作用

Figure 3 Effect of SIRT5 on glycolysis of colorectal cancer cells

表型的转换^[17]。HIF1 α 转录激活涉及肿瘤糖酵解过程的一些关键酶,其中与葡萄糖摄取相关的就是 GLUT1。本研究结果表明, KO-SIRT5 抑制 HIF1 α 转录活性,从而导致 GLUT1 表达和 ^{18}F -FDG 摄取减少,使用二氯化钴造成人工缺氧环境,诱导 HIF1 α 表达增高,后者可以拮抗 SIRT5 敲除所导致的 HIF1 α 减低,使肿瘤细胞摄取 ^{18}F -FDG 功能恢复。贺帅等^[18]发现,高糖环境下, SIRT5 可能通过己糖激酶或 mTOR/HIF1 α 及其下游的丙酮酸激酶 2 通路调控糖酵解,促进结肠癌 Lovo 细胞体外增殖,其机制与本研究有所不同,考虑是由于采用的肿瘤细胞株不同以及肿瘤微环境(高糖)干预条件不同所致。

本研究尚有一些局限性:首先,本研究样本来源于两个医学中心,但总体例数仍较少;其次,本研究为回顾性研究,不可避免选择性偏倚,今后,将进

一步开展前瞻性医学研究;最后,本研究中 SIRT5 促进 HIF1 α 转录活性的具体机制有待进一步深入研究证实。

总之,本研究发现在结直肠癌患者中, ^{18}F -FDG 摄取与 SIRT5 表达呈正相关,肿瘤分化程度与 SIRT5 的表达呈负相关。SIRT5 可以通过 HIF1 α /GLUT1 促进 ^{18}F -FDG 摄取。SIRT5 可能是靶向结直肠癌糖酵解代谢的重要靶点,具有潜在的靶向治疗应用价值。而 ^{18}F -FDG PET/CT 可以无创、实时、动态评估肿瘤细胞糖酵解功能,预测结直肠癌患者 SIRT5 蛋白的表达,也为结直肠癌精准诊疗提供影像学手段。

[参考文献]

- [1] ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and

- mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4):683-691
- [2] MCQUADE R M, STOJANOVSKA V, BORNSTEIN J C, et al. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(15):1537-1557
- [3] ZHANG M, YANG J, JIANG H, et al. Correlation between glucose metabolism parameters derived from FDG and tumor TNM stages and metastasis - associated proteins in colorectal carcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):258
- [4] KUAI X Y, LEI Z Y, LIU X S, et al. The interaction of GLUT1 and FOXM1 leads to a poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(8):941-950
- [5] ABRIL Y L N, FERNANDEZZ I R, HONG J Y, et al. Pharmacological and genetic perturbation establish SIRT5 as a promising target in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(9):1644-1658
- [6] BRINGMAN-RODENBARGER L R, GUO A H, LYSSIOIS C A, et al. Emerging roles for SIRT5 in metabolism and cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8):677-690
- [7] 于 鹏,唐立钧,张永杰. 食管癌¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与临床病理因素的相关性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(10):1510-1514
- [8] WANG Y Q, WANG H L, XU J, et al. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):545
- [9] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353):609-615
- [10] YANG X, WANG Z, LI X, et al. SHMT2 desuccinylation by SIRT5 drives cancer cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2):372-386
- [11] 王晓燕,彭贵娟,张祥松,等. 基于¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像术的最大标准化摄取值和放射线基线比值与结直肠癌术后预后的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(3):232-237
- [12] 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
- [13] 申景涛,辛小燕,贾支俊,等. 结直肠癌¹⁸F-FDG的摄取与Glut-1表达的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(12):2185-2188
- [14] LV X B, LIU L J, CHENG C, et al. SUN2 exerts tumor suppressor functions by suppressing the Warberg effect in lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17940
- [15] NISHIDA Y, RARDIN M J, CARRICO C, et al. SIRT5 regulates both cytosolic and mitochondrial protein malonylation with glycolysis as a major target[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):321-332
- [16] MARCON E, JAIN H, BHATTACHARYA A, et al. Assessment of a method to characterize antibody selectivity and specificity for use in immunoprecipitation[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(8):725-731
- [17] 周阳春,章 静,朱 峰. 水通道蛋白3参与缺氧介导的结直肠癌化疗耐药的机制研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(3):344-348
- [18] 贺 帅,岳淑芬,周 蕾,等. SIRT5对高糖环境下结肠癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响及机制探讨[J]. *天津医药*, 2020, 48(9):818-823

[收稿日期] 2021-06-03

(本文编辑:陈汐敏)