

血清 HSP90 α 和癌组织基因 HSP90AA1 在肺癌中的高表达及预后价值

董晓玉¹, 钟涛², 叶元滋³, 郑美娟⁴, 沈继龙⁵

摘要 目的 探讨肺癌患者血清热休克蛋白 90 α (HSP90 α) 和癌组织基因 HSP90AA1 在肺癌中的高表达及其预后价值。方法 收集 109 例肺癌患者为实验组; 36 例肺部炎症患者为参照组; 以及 30 例健康体检者为对照组, 比较三组间血清 HSP90 α 水平的差异; 分析 HSP90 α 与临床参数的关系; 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库下载数据分析 HSP90AA1 在癌组织中的表达, 同时探讨 HSP90AA1 与患者临床病理资料的相关性及对预后的影响。结果 实验组血清 HSP90 α 水平高于参照组和对照组 ($P < 0.05$); HSP90 α 诊断肺癌的 ROC 曲线下面积是 0.898 ($P < 0.05$); 肺鳞癌组、小细胞癌组 HSP90 α 表达高于腺癌组 ($P < 0.05$); 肺癌患者治疗缓解期 HSP90 α 表达降低, 病情进展期 HSP90 α 表达显著升高 ($P < 0.05$); TCGA 数据分析显示 HSP90AA1 表达癌组织高于癌旁组织, 且肺鳞癌组织 HSP90AA1 表达高于肺腺癌 ($P < 0.05$); HSP90AA1 表达与肺癌患者的年龄、性别、临床分期、肿瘤残余均无关; K-M 生存分析单因素、多因素 Cox 回归分析显示 HSP90AA1 高表达降低肺癌患者的整体生存率 (OS), HSP90AA1 表达水平是肺癌患者的独立预后因素。结论 肺癌患者血清 HSP90 α 及癌组织 HSP90AA1 水平升高, 癌组织高表达 HSP90AA1 是患者的独立预后因素; HSP90 α 和 HSP90AA1 可作为肺癌的一种辅助诊断指标; 其表达水平对肺癌患者疗效观察及生存状态预测具有临床应用价值。

关键词 肺癌; 热休克蛋白 90 α ; HSP90AA1; 腺癌; 鳞癌
中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1034-07
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.005

肺癌严重威胁人类健康, 是癌症相关死亡的主

要原因, 占全球因癌症死亡人数的五分之一^[1]。2020 年美国新增肺癌患者约 12.9 万人, 其中肺癌病死率占全部因癌症致死率的 45%, 位居病死率首位^[2]。肺癌患者中大约 80% ~ 85% 确诊为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 和肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 是最常见的两种组织学亚型。早期发现 NSCLC 对于术后良好预后至关重要, 因为肺癌 Ib 期的 5 年生存率可达 68%^[3], 因此肿瘤标志物的监测对于肺癌的早期诊断和筛查具有优势。热休克蛋白 (heat shock protein 90 α , HSP90 α) 是近年来较热门的肿瘤筛查指标, 它是调节细胞凋亡的关键因子, 可在一系列癌症中高表达, 有助于癌细胞的增殖、侵袭, 例如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌等, HSP90 α 可成为癌症的一个潜在标识物^[4]。该文主要探索 HSP90 α 及癌组织基因 HSP90AA1 的表达在肺癌早期诊断, 以及疗效和预后中的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月—2021 年 8 月在安徽医科大学附属巢湖医院住院的 109 例肺癌患者为实验组, 其中男 81 例, 女 28 例, 年龄 41 ~ 87 (69.62 \pm 9.99) 岁。本研究肺癌纳入标准: 所有患者均在初诊时行纤维支气管镜或肺穿刺等经病理确诊; 未经化疗、放疗及手术的首诊患者。排除标准: 合并其他恶性肿瘤患者。依据病理肺癌患者中鳞癌 42 例, 腺癌 41 例, 小细胞肺癌 23 例, 神经内分泌癌 2 例, 合并两种类型的肺癌 (左肺鳞癌, 右肺小细胞癌) 1 例。肺部炎症患者 (包括肺部、支气管感染) 36 例为参照组, 所有患者均符合临床诊断标准, 其中男 27 例, 女 9 例, 年龄 33 ~ 89 (64.42 \pm 14.43) 岁; 对照组为安徽医科大学附属巢湖医院体检中心健康体检者 30 例, 其中男 14 例, 女 16 例, 年龄 48 ~ 92 (58.73 \pm 8.73) 岁。各组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。入选对象或家属均签署知情同意书。本研究经安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会批

2022-05-09 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 82002449); 病原生物学安徽省重点实验室开放课题 (编号: BY-M03)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属巢湖医院检验科, 巢湖 238000
² 安徽医科大学第一附属医院² 输血科、³ 病理科、⁴ 检验科, 合肥 230022

⁵ 安徽医科大学病原生物学教研室, 安徽省病原生物学重点实验室, 合肥 230032

作者简介: 董晓玉, 女, 硕士, 副主任技师;

钟涛, 男, 硕士, 副主任技师, 责任作者, E-mail: 55364229@qq.com

准(伦理编号: KYXM-202110-015)。

1.2 方法

1.2.1 标本 所有入组人员均空腹静脉血 2 ml, EDTA-K2 抗凝,用于 HSP90 α 和异常糖链蛋白(TAP)检测;另取静脉血 4 ml,无添加剂,离心(4 000 r/min 8 min)后取血清进行肿瘤标志物检测。

1.2.2 实验仪器和试剂 全自动化学发光仪 MA-GLUMI 2000 Plus 及配套试剂盒检测鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen, SCC)其参考区间临界值 2.5 ng/ml 为阳性判断标准;罗氏 E601 电化学发光仪及配套试剂盒检测胃泌素释放肽前体(prn-gastrinreleasing peptide, Pro-GRP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, Cyfra21-1)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA72-4)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)其参考区间临界值分别为 85.7 pg/ml、5.0 ng/ml、3.3 ng/ml、8.2 U/ml、24.0 ng/ml 为阳性判断标准;试剂为浙江瑞生医疗科技有限公司采用凝集法检测 TAP,其参考区间临界值 121.0 μm^2 为阳性判断标准;试剂为烟台普罗吉生物科技发展有限公司采用酶联免疫法检测 HSP90 α ,其参考区间临界值 82.06 ng/ml 为阳性判断标准。

1.2.3 HSP90AA1 数据 通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库下载数据,分析 490 例肺腺癌和 485 例肺鳞癌患者癌组织与癌旁正常组织的 HSP90AA1 表达。通过 Survminer 包中 surv-cutpoint 函数计算得出 HSP90AA1 最优分界点,将腺癌、鳞癌分为高低两组,比较两组 HSP90AA1 与患者临床参数的关系,同时行 Cox 比例风险回归分析,探究肺癌患者生存的独立危险因素。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 t 检验/非参数检验;多组之间比较采用单因素方差分析,方差不齐采用 Tamhane's T2 统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,同时绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计数资料组间比较采用卡方检验。癌组织 HSP90AA1 表达水平对 OS 和 DFI 的影响采用 K-M 生存曲线分析;edge R 软件分析比较肿瘤基因 count 值,表格生成采用 pacman 包,生存分析采用 survminer 包和 Cox 比例风险回归分析。

2 结果

2.1 实验组、参照组、对照组 HSP90 α 的比较 三

组间血清 HSP90 α 水平比较有意义($Z = 77.69, P < 0.01$)实验组高于参照组和对照组($P < 0.01$),而参照组和对照组间无差异,见图 1。以炎症组和体检组为阴性组,肺癌组为阳性组作 ROC 曲线,判断 HSP90 α 在肺癌中的诊断效能,其曲线下面积为 0.898(0.850, 0.945)。以 HSP90 α > 82.06 ng/ml 为阳性判断标准,其诊断肺癌的灵敏度为 79.80%,特异度为 97.10%,见图 2。

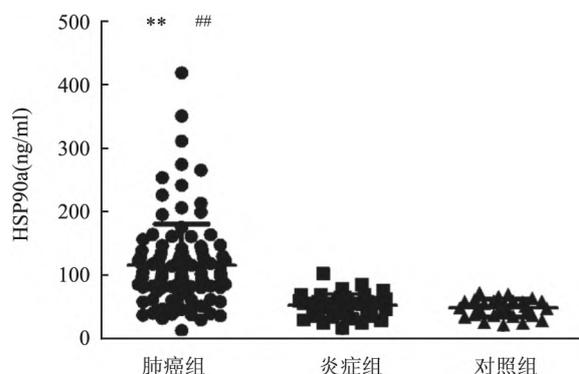


图1 实验组、参照组、对照组 HSP90 α 的比较

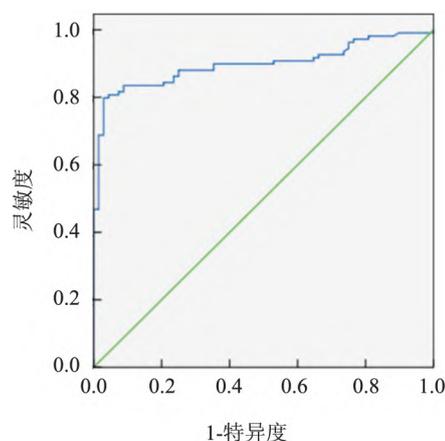


图2 HSP90 α 诊断肺癌的 ROC 曲线
与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与炎症组比较: ## $P < 0.01$

2.2 实验组 HSP90 α 水平与肺癌其他临床参数的关系 血清 HSP90 α 在 NSE 阳性患者中表达高于 NSE 阴性者($\chi^2 = 6.594, P < 0.05$); HSP90 α 与患者的其他临床参数无明显相关性,见表 1。

2.3 实验组 HSP90 α 水平与疗效的关系 肺癌患者在治疗过程中,持续监测血清 HSP90 α 水平,当影像学检查提示肿瘤组织缩小或临床病情缓解, HSP90 α 水平较初诊结果降低($t = 4.428, P < 0.01$);影像学检查提示肿瘤组织进一步增大或有远处转移提示病情进展, HSP90 α 水平较初诊结果增高($t = 3.173, P < 0.01$)。见图 3。

表1 血清 HSP90α 水平与肺癌其他临床指标的关系(n = 109)

参数	n	HSP90α		χ ² 值	P 值	
		+	-			阳性率(%)
性别						
男	81	67	14	82.72	2.759	0.097
女	28	19	9	67.86		
年龄						
<65	25	17	8	68.00	2.315	0.128
≥65	84	69	15	82.14		
ProGRP(pg/ml)						
>85.7	37	32	5	86.49	1.937	0.164
≤85.7	72	54	18	75.00		
CEA(ng/ml)						
>5.0	54	41	13	75.93	0.568	0.451
≤5.0	55	45	10	81.82		
SCC(ng/ml)						
>2.5	41	34	7	82.93	0.640	0.424
≤2.5	68	52	16	76.47		
Cyfra21-1(ng/ml)						
>3.3	88	71	17	80.68	0.872	0.350
≤3.3	21	15	6	71.43		
CA72-4(U/ml)						
>8.2	22	15	7	68.18	1.902	0.168
≤8.2	87	71	16	81.61		
NSE(ng/ml)						
>24.0	47	43	4	91.49	6.594	0.010
≤24.0	62	43	19	69.35		
TAP(μm ²)						
>121.0	21	14	7	66.67	2.338	0.126
≤121.0	88	72	16	81.81		

2.4 血清 HSP90α 水平在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中的表达 血清 HSP90α 水平在三组间表达有意义 ($Z = 6.058, P < 0.05$); 腺癌组为 92.88 (62.13, 122.61) ng/ml, 其表达低于鳞癌组 104.30 (85.82, 141.44) ng/ml 和小细胞肺癌组 123.73 (89.64, 135.08) ng/ml ($P < 0.05$), 而鳞癌组和小细胞肺癌组间血清 HSP90α 水平无差异 ($P > 0.05$), 见图 4。

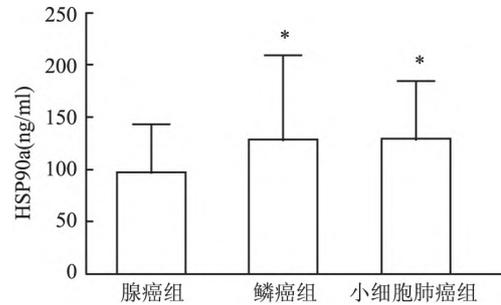


图4 血清 HSP90α 水平在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中的表达与腺癌组比较: * $P < 0.05$

2.5 HSP90AA1 在肺腺癌和肺鳞癌组织中的表达

HSP90α 由基因 HSP90AA1 表达, 通过 TCGA 分析 490 例肺腺癌和 485 例肺鳞癌患者癌组织与癌旁正常组织的 HSP90AA1 表达。肺腺癌和鳞癌患者, 癌组织中 HSP90AA1 表达均高于癌旁 ($F = 11.61, P < 0.01$; $F = 51.28, P < 0.01$); 腺癌组织中 HSP90AA1 水平表达低于鳞癌组 ($F = 58.36, P < 0.01$), 见图 5。由于小细胞肺癌发病率较低, TCGA 没有足够的数据, 故 HSP90AA1 在小细胞肺癌组未进行分析。

2.6 肺癌患者临床参数与 HSP90AA1 表达的分析

通过 Survminer 包中 surv-cutpoint 函数计算得出 HSP90AA1 最优分界点, 将腺癌、鳞癌分为高低组, 比较 HSP90AA1 在癌组织中高表达组和低表达组与患者临床参数的关系。两组患者 HSP90AA1 表达水平与年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤残余均无关。腺癌患者的生存状态、疾病进展与 HSP90AA1 表达相关 ($P < 0.05$), 见表 2; 鳞癌患者的生存状态与癌组织中 HSP90AA1 表达无关, 而疾病进展与之相关 ($P < 0.01$), 见表 3。提示癌组织 HSP90AA1 高表达者易复发。

2.7 HSP90AA1 在癌组织中的表达水平与患者预后评估

通过 K-M 生存曲线, 对患者的整体生存率 (OS)、无病生存率 (DFI) 进行分析, 腺癌患者 HSP90AA1 高表达者 OS 和 DFI 均低于低表达组 ($P < 0.05$), 而鳞癌患者癌组织 HSP90AA1 表达与其预后没有统计学意义, 但高表达者无病生存期有降低趋势, 见图 6。

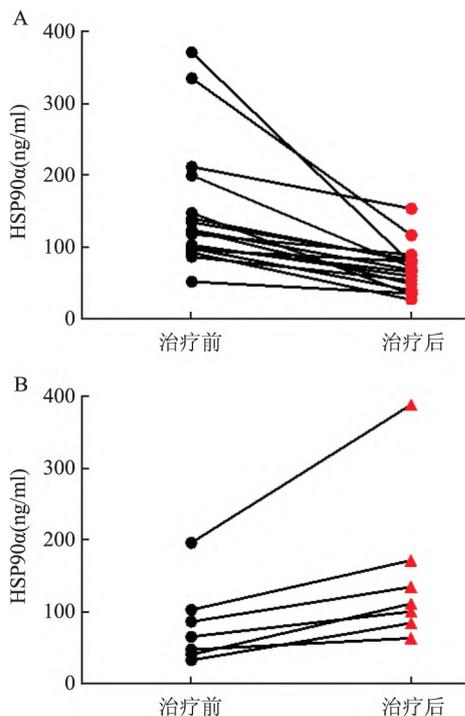


图3 各时期血清 HSP90α 水平

A: 病情缓解期血清 HSP90α 水平变化; B: 病情进展期血清 HSP90α 水平变化

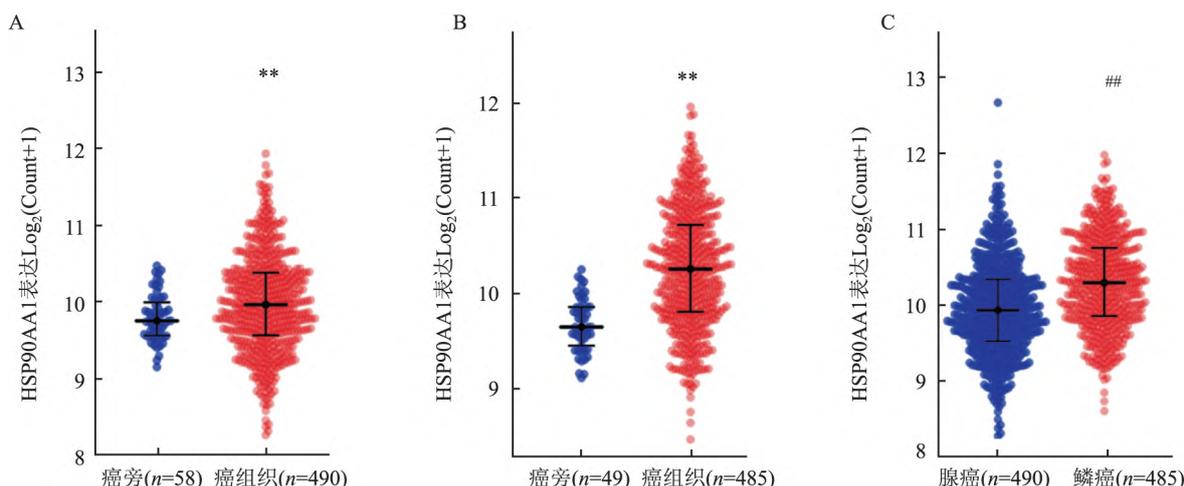


图5 HSP90AA1 在肺腺癌和肺鳞癌组织中的表达

A: 肺腺癌癌组织和癌旁组织中 HSP90AA1 的表达; B: 肺鳞癌癌旁和癌组织中 HSP90AA1 的表达; C: 肺腺癌和肺鳞癌组织中 HSP90AA1 的表达; 与癌旁比较: ** $P < 0.01$ 鳞癌组与腺癌组比较: ## $P < 0.01$

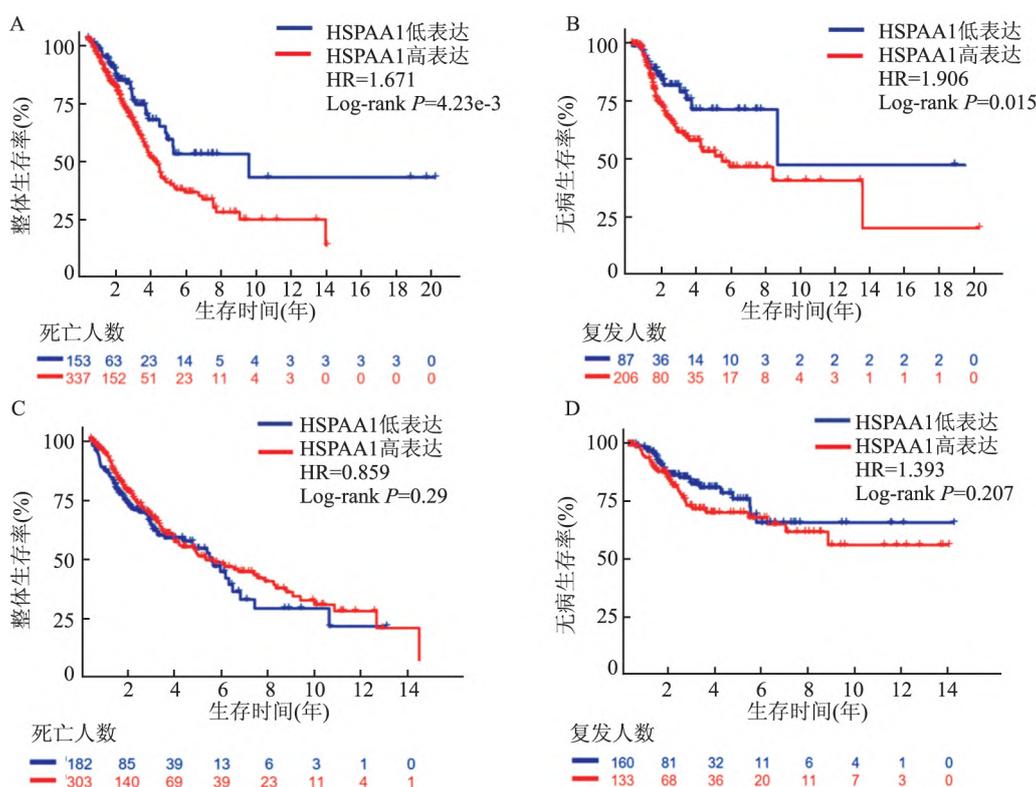


图6 HSP90AA1 在癌组织中的表达水平对患者的预后分析

A: 肺腺癌患者的 OS 分析; B: 肺腺癌患者的 DFI 分析; C: 肺鳞癌患者的 OS 分析; D: 肺鳞癌患者的 DFI 分析

2.8 HSP90AA1 表达水平是肺癌患者的独立预后因素 单因素分析显示肺腺癌的 TNM 分期、肿瘤残余、HSP90AA1 表达水平是患者的独立预后因素 ($P < 0.05$), 而患者年龄、性别与预后不相关 ($P > 0.05$); 将上述因素纳入多因素 Cox 回归模型分析, TNM 分期、肿瘤残余、HSP90AA1 的高表达是肺腺癌患者的独立预后因素 ($P < 0.05$), 见表 4。肺鳞癌患

者的 TNM 分期(III 期、IV 期)、HSP90AA1 表达水平是患者的独立预后因素 ($P < 0.05$), 而患者年龄、性别、TNM 分期(I 期、II 期)、肿瘤残余与预后不相关 ($P > 0.05$); 多因素 Cox 回归模型分析显示鳞癌患者的 TNM 分期(III 期、IV 期)、HSP90AA1 表达水平是肺鳞癌患者的独立预后因素, 见表 5。

表2 腺癌 HSP90AA1 与临床参数的关系 [n(%)]

参数	总计 (n = 490)	高值组 (n = 337)	低值组 (n = 153)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				2.351	0.309
<65	214 (43.7)	140 (41.5)	74 (48.4)		
≥65	266 (54.3)	189 (56.1)	77 (50.3)		
未知	10 (2.0)	8 (2.4)	2 (1.3)		
性别				3.786	0.052
男	224 (45.7)	164 (48.7)	60 (39.2)		
女	266 (54.3)	173 (51.3)	93 (60.8)		
分期				4.765	0.190
I	267 (54.5)	179 (53.1)	88 (57.5)		
II	118 (24.1)	82 (24.3)	36 (23.5)		
III	80 (16.3)	54 (16.0)	26 (17.0)		
IV	25 (5.1)	22 (6.5)	3 (2.0)		
肿瘤残余				1.200	0.549
R0	328 (66.9)	224 (66.5)	104 (68.0)		
R1-R2	16 (3.3)	13 (3.9)	3 (2.0)		
未知	146 (29.8)	100 (29.7)	46 (30.1)		
生存状态				11.294	0.001
存活	312 (63.7)	198 (58.8)	114 (74.5)		
死亡	178 (36.3)	139 (41.2)	39 (25.5)		
疾病进展				8.539	0.014
未复发	206 (42.0)	127 (37.7)	79 (51.6)		
复发	87 (17.8)	63 (18.7)	24 (15.7)		
未知	197 (40.2)	147 (43.6)	50 (32.7)		

表3 鳞癌 HSP90AA1 与临床参数的关系 [n(%)]

参数	总计 (n = 485)	高值组 (n = 304)	低值组 (n = 181)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				5.396	0.067
<65	165 (34.0)	110 (36.3)	55 (30.2)		
≥65	315 (64.9)	192 (63.4)	123 (67.6)		
未知	5 (1.0)	1 (0.3)	4 (2.2)		
性别				0.508	0.476
男	358 (73.8)	227 (74.9)	131 (72.0)		
女	127 (26.2)	76 (25.1)	51 (28.0)		
分期				7.421	0.060
I	239 (49.3)	137 (45.2)	102 (56.0)		
II	156 (32.2)	100 (33.0)	56 (30.8)		
III	83 (17.1)	61 (20.1)	22 (12.1)		
IV	7 (1.4)	5 (1.7)	2 (1.1)		
肿瘤残余				0.637	0.727
R0	389 (80.2)	243 (80.2)	146 (80.2)		
R1-R2	15 (3.1)	8 (2.6)	7 (3.8)		
未知	81 (16.7)	52 (17.2)	29 (15.9)		
生存状态				0.136	0.712
存活	277 (57.1)	175 (57.8)	102 (56.0)		
死亡	208 (42.9)	128 (42.2)	80 (44.0)		
疾病进展				14.776	0.001
未复发	234 (48.2)	127 (41.9)	107 (58.8)		
复发	59 (12.2)	37 (12.2)	22 (12.1)		
未知	192 (39.6)	139 (45.9)	53 (29.1)		

3 讨论

HSP 存在于所有生物体中,是一种高度保守的

ATP 依赖性分子伴侣,它参与蛋白质的重塑和激活,负责蛋白质翻译后的折叠和稳定性,促进细胞生长和增殖^[5]。HSP90 底物蛋白大多是过度表达或突变的基因,如 p53 基因、表皮生长因子受体、间质表皮转化因子等蛋白^[6],因此 HSP90 促进恶性肿瘤且获得耐药性,亦被称作“致癌成癌基因”^[7]。HSP90 有 HSP90 α 和 HSP90 β 两个亚型,它们在细胞内、外水平极低;当机体微环境处于缺氧、损伤、氧化等状态,细胞内 HSP90 α 和 HSP90 β 释放到细胞外,仅 HSP90 α 可变异分泌,由肿瘤细胞持续分泌至细胞外^[8]。故检测 HSP90 α 及其特异性抗体水平在癌症诊断中发挥重要作用。

该研究比较了肺癌组、肺部炎症组、健康对照组的血清 HSP90 α 水平,肺癌患者 HSP90 α 水平显著高于其他两组 ($P < 0.01$); ROC 曲线亦表明 HSP90 α 在肺癌中有较高的诊断价值。近年多项研究^[9-10] 揭示 HSP90 α 在肺癌患者的血清、癌组织中均上调,且其上调与肺癌的发生、发展和转归密切相关;相反,抑制 Hsp90 可通过复杂的信号通路抑制癌细胞的增殖、运动和转移。一份包含 2 247 名患者的队列研究^[11] 显示肺癌患者血浆 HSP90 α 水平显著升高,且与患者分期相关。HSP90 α 与肺癌其他辅助诊断标志物进行比较,109 例肺癌患者 86 例 HSP90 α 阳性,占比 78.89%,除 Cyfra21-1 阳性率 (80.73%) 其余指标阳性率均低于 HSP90 α ; 有 3 例患者肺癌筛查指标均阴性,仅 HSP90 α 阳性,可见 HSP90 α 对肺癌的辅助诊断有临床价值。HSP90 α 联合传统肺癌辅助标志物可提高其检出率,从而早发现早治疗^[12]。另有研究报道^[13] 检测患者的肺泡灌洗液, HSP90 α 的诊断效率优于 Cyfra21-1 和 NSE。该研究发现腺癌组血清 HSP90 α 水平相对于鳞癌、小细胞肺癌较低,这与其基因 HSP90AA1 在肿瘤组织中的表达相似。多项研究显示 HSP90 α 在 NSCLC 患者中比在对照个体中更丰富^[6]。许露等^[14] 报道 HSP90 α 联合患者临床资料对 NSCLC 的 EGFR 突变有预测价值。

由于该研究临床资料有限,为获得更多 HSP90 α 在肺癌中表达的相关资料,通过 TCGA 分析了基因 HSP90AA1 在近千例肺癌组织中的表达。癌组织中 HSP90AA1 表达均高于癌旁 ($P < 0.01$),且腺癌组织中 HSP90AA1 水平表达低于鳞癌组织 ($P < 0.01$), Wang et al^[15] 报道 HSP90AA1 是促进肺鳞癌进展的相关基因。数据分析显示 HSP90AA1 在肺腺癌和鳞癌组织中的表达与患者年龄、性别、肿

表4 影响肺腺癌患者 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析($n=490$)

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 (≥ 65 vs < 65)	1.14(0.84, 1.54)	0.400	-	-
性别(女性 vs 男性)	0.98(0.73, 1.31)	0.873	-	-
TNM 分期(II vs I)	2.47(1.71, 3.56)	<0.001	2.42(1.68, 3.50)	<0.001
TNM 分期(III vs I)	3.55(2.42, 5.22)	<0.001	3.52(2.39, 5.18)	<0.001
TNM 分期(IV vs I)	3.89(2.24, 6.76)	<0.001	3.10(1.76, 5.48)	<0.001
肿瘤残余(R1 - R2 vs R0)	4.03(2.26, 7.22)	<0.001	2.67(1.47, 4.86)	0.001
HSP90AA1(高 vs 低)	1.52(1.12, 2.53)	0.011	1.35(1.16, 1.95)	0.023

表5 影响肺鳞癌患者 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析($n=485$)

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 (≥ 65 vs < 65)	1.34(0.99, 1.82)	0.057	-	-
性别(女性 vs 男性)	0.85(0.62, 1.17)	0.325	-	-
TNM 分期(II vs I)	1.18(0.85, 1.62)	0.321	1.16(0.85, 1.60)	0.353
TNM 分期(III vs I)	1.57(1.10, 2.25)	0.013	1.49(1.04, 2.14)	0.032
TNM 分期(IV vs I)	3.36(1.36, 8.29)	0.009	3.53(1.43, 8.75)	0.006
肿瘤残余(R1 - R2 vs R0)	2.03(0.89, 4.62)	0.091	-	-
HSP90AA1(高 vs 低)	1.21(1.06, 2.09)	0.032	1.16(1.01, 1.86)	0.045

瘤分期均无关;腺癌患者的生存状态与癌组织中 HSP90AA1 表达相关,且 HSP90AA1 高表达患者 OS 和 DFI 均降低;肺鳞癌患者的生存分析显示与 HSP90AA1 高表达虽无统计学意义,但整体有降低的趋势。单因素和多因素 Cox 回归分析亦发现 HSP90AA1 的表达水平是肺癌患者的独立预后因素。从 HSP90AA1 的基因表达可以推断出 HSP90 α 与肺癌患者的生存和预后相关,但仍需大量的临床数据支持。

该研究持续监测肺癌患者治疗过程中血清 HSP90 α 水平,当患者肿瘤组织缩小或病情缓解期 HSP90 α 水平较初诊结果降低;反之则增高。可见血清 HSP90 α 水平可以监测肿瘤患者的疗效。Zhong et al^[6] 研究结果显示 HSP90 α 可被认为是晚期 NSCLC 化疗的有价值预测因子,其水平与化疗后肿瘤缓解呈正相关。Shi et al^[11] 亦报道 HSP90 α 可以预测肺癌患者对化疗的反应。

综上所述,HSP90 α 及 HSPAA1 在肺癌患者中高表达,当患者病情缓解,血清 HSP90 α 水平降低,反之则增高;癌组织 HSPAA1 高表达患者预后不良。HSP90 α 可作为肺癌的一种辅助诊断指标,以及对肺癌的进展、疗效和预后观察具有一定的临床价值。这些为肺癌治疗的新方法—HSP90 α 抑制剂作为靶向药物提供了理论依据,一系列 HSP90 α 抑制剂的设计、合成,目前已取得突破性的进展,有望应用于临床。

参考文献

- [1] Balata H, Fong K M, Hendriks L E, et al. Prevention and early detection for nsclc: advances in thoracic oncology 2018 [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(9): 1513-27.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] Shi F, Ma M, Zhai R, et al. Overexpression of heat shock protein 70 inhibits epithelial-mesenchymal transition and cell migration induced by transforming growth factor-beta in A549 cells [J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(3): 505-13.
- [4] Saini J, Sharma P K. Clinical, Prognostic and therapeutic significance of heat shock proteins in cancer [J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(13): 1478-90.
- [5] Rasola A. HSP90 proteins in the scenario of tumor complexity [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 20521-2.
- [6] Zhong B, Shen J, Zhang C, et al. Plasma heat shock protein 90 alpha: a valuable predictor of early chemotherapy effectiveness in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e924778.
- [7] Jarosz D. Hsp90: a global regulator of the genotype-to-phenotype map in cancers [J]. Adv Cancer Res, 2016, 129: 225-47.
- [8] Zhou Y, Deng X, Zang N, et al. Transcriptomic and proteomic investigation of HSP90A as a potential biomarker for HCC [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 4039-49.
- [9] Mittal S, Rajala M S. Heat shock proteins as biomarkers of lung cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(6): 477-85.
- [10] Rong B, Yang S. Molecular mechanism and targeted therapy of Hsp90 involved in lung cancer: New discoveries and developments (review) [J]. Int J Oncol, 2018, 52(2): 321-36.
- [11] Shi Y, Liu X, Lou J, et al. Plasma levels of heat shock protein 90

- alpha associated with lung cancer development and treatment responses [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6016–22.
- [12] 姜源, 舒静, 陈敏. 血浆热休克蛋白90 α 在肺癌中表达及临床价值[J]. *重庆医学*, 2018, 47(35): 4500–3.
- [13] Zhang S, Zhao Y F, Zhang M Z, et al. The diagnostic value of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for the peripheral pulmonary carcinoma [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(4): 481–8.
- [14] 许露, 郭嘉, 吴海波, 等. 血浆热休克蛋白90 α 联合临床特征对非小细胞肺癌EGFR突变的预测价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(8): 1280–3.
- [15] Wang L, Zhao H, Zhang L, et al. HSP90AA1, ADRB2, TBL1XR1 and HSPB1 are chronic obstructive pulmonary disease-related genes that facilitate squamous cell lung cancer progression [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2115–22.

Expression and clinical analysed of serum HSP90 α and cancer tissue gene HSP90AA1 in the diagnosis and prognosis of lung cancer

Dong Xiaoyu¹, Zhong Tao², Ye Yuanzi³, Zheng Meijuan⁴, Shen Jilong⁵

(¹Dept of Clinical Laboratory, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000;

²Dept of Blood Transfusion, ³Dept of Pathology, ⁴Dept of Clinical Laboratory The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, ⁵Dept of Microbiology and Parasitology, Anhui Medical University, the Key Laboratory of Pathogen Biology Anhui, Hefei 230032)

Abstract Objective To explore the high expression level of serum heat shock protein 90 α (HSP90 α) and gene HSP90AA1 in cancer tissue, and to discover the prognosis of lung cancer. **Methods** A total of 109 cases of lung cancer were collected as the experimental group; 38 lung inflammation groups as the reference group; and 30 healthy controls. The serum HSP90 α levels between the three groups were compared; the correlation between HSP90 α and clinical parameters were analyzed. The TCGA data were used to analyze the correlation between the expression level of HSP90AA1 and various pathological features, as well as its influence on the prognosis of lung cancers. **Results** The serum HSP90 α concentrations in the experimental group were higher than those of the reference group and the control group ($P < 0.05$). The ROC curve area of HSP90 α in the diagnosis of lung cancer was 0.898 ($P < 0.05$); the expression of HSP90 α in the lung squamous cell carcinoma group (LUSC) and the small cell lung cancer group (SCLC) were higher than those in lung adenocarcinoma group (LUAD) ($P < 0.05$); the level of HSP90 α decreased when condition alleviated, while increased significantly when disease progressed ($P < 0.05$); Further TCGA database showed that the expression of HSP90AA1 in cancer tissues was higher than that of adjacent cancer tissues ($P < 0.05$), meanwhile, remarkably increased in LUSC compared with in LUAD ($P < 0.05$). The expression of HSP90AA1 has no significant correlation with the age, gender, clinical stage, and tumor residue of lung cancer patients. Survival analysis and Cox regression analysis showed that high expression of HSP90AA1 reduced the overall survival (OS) of lung cancer patients; HSP90AA1 was an independent prognostic factor for lung cancer patients. **Conclusion** Serum HSP90 α and HSPAA1 in cancer tissues are elevated in patients with lung cancer, which should be used as an auxiliary diagnosis method for lung cancer. Meanwhile they should be used for therapeutic effect observation and survival status prediction.

Key words lung cancer; heat shock protein 90 α ; HSP90AA1; lung adenocarcinoma; lung squamous cell carcinoma