

- Des, 2013, 19 (19) : 3374 – 3383
- 9 Li S, Yuan H, Pan J, *et al.* The treatment of femoral neck fracture using VEGF – loaded nanographene coated internal fixation screws [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11) : e0187447
- 10 张先龙, 戴克戎. 血管内皮生长因子在骨形成与代谢中的作用 [J]. *中华骨科杂志*, 1998, 18 (2) : 113 – 115
- 11 Wagner ER, Parry J, Dadsetan M, *et al.* VEGF – mediated angiogenesis and vascularization of a fumarate – crosslinked polycaprolactone (PCLF) scaffold [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 7 : 1 – 8
- 12 Pan Y, Chen J, Yu Y, *et al.* Enhancement of BMP – 2 – mediated angiogenesis and osteogenesis by 2 – N, 6 – O – sulfated chitosan in bone regeneration [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6 (2) : 431 – 439
- 13 Licheng Z, Lihai Z, Meng X, *et al.* Autologous uncultured bone marrow – derived mononuclear cells and modified cannulated screw in repair of femoral neck fracture [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31 (8) : 1302 – 1307
- 14 史定伟, 干耀恺, 梁栋科, 等. 生物型空心松质骨螺钉的力学强度研究 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28 (5) : 574 – 579
- 15 Annunziata M, Natri L, Cecero G, *et al.* The use of Poly – d, l – lactic acid (PDLLA) devices for bone augmentation techniques: a systematic review [J]. *Molecules*, 2017, 22 (12) : E2214
- 16 Wildemann B, Lange K, Strobel C, *et al.* Local BMP – 2 application can rescue the delayed osteotomy healing in a rat model [J]. *Injury*, 2011, 42 (8) : 746 – 752
- 17 Schmidmaier G, Lucke M, Schwabe P, *et al.* Collective review: bioactive implants coated with poly (D, L – lactide) and growth factors IGF – I, TGF – beta1, or BMP – 2 for stimulation of fracture healing [J]. *J Long Term Eff Med Implants*, 2006, 16 (1) : 61 – 69
- 18 李绍良, 鲁谊, 陈大福, 等. 骨折内固定表面抗生素涂层的体外观察研究 [J]. *中华骨科杂志*, 2008, 46 (7) : 518 – 521
- 19 Weil YA, Qawasm F, Liebergall M, *et al.* Use of fully threaded cannulated screws decreases femoral neck shortening after fixation of femoral neck fractures [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2018, 138 (5) : 661 – 667
- 20 Chen X, Zhang J, Wang X, *et al.* Incidence of and factors influencing femoral neck shortening in elderly patients after fracture fixation with multiple cancellous screws [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23 : 1456 – 1463
- 21 Zielinski SM, Keijsers NL, Praet SF, *et al.* Femoral neck shortening after internal fixation of a femoral neck fracture [J]. *Orthopedics*, 2013, 36 (7) : e849 – e858

(收稿日期: 2018 – 05 – 05)

(修回日期: 2018 – 05 – 18)

新型肿瘤标志物 TSGF 和 Hsp90 α 与非小细胞肺癌的临床相关性分析

郑 爽 金 毅 王 振

摘 要 **目的** 探讨非小细胞肺癌 (non – small cell lung cancer, NSCLC) 患者血清和肿瘤组织中肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 和热休克蛋白 90 α (heatshock protein 90, Hsp90 α) 的表达水平, 并分析其临床相关性。**方法** 收集经笔者医院病理科确诊的 120 例 NSCLC 患者、50 例肺部良性病变患者和 30 例正常健康体检者的血清标本, 采用用酶联免疫吸附法对患者血清中 Hsp90 α 和 TSGF 水平进行监测。同时, 收集 120 例 NSCLC 患者的肺部病变标本, 采用免疫组化染色法对其 Hsp90 α 和 TSGF 的表达情况进行检测, 分析患者临床特点相关性。**结果** NSCLC 患者的血清 Hsp90 α 和 TSGF 水平显著高于肺部良性病变患者 ($P < 0.01$); 二者均高于正常健康体检者 ($P < 0.05$); TSGF 的水平与 NSCLC 的临床分期和淋巴结 (LN) 转移密切相关 ($P < 0.05$); TSGF 和 Hsp90 α 的水平与患者的术后生存期有关 ($P < 0.05$); TSGF 水平与 Hsp90 α 的水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** NSCLC 中 TSGF 和 Hsp90 α 的水平与 NSCLC 的临床症状和预后具有密切的相关性, 二者的联合检测对非小细胞肺癌的诊断、预后具有重要临床意义。

关键词 Hsp90 α TSGF 非小细胞肺癌 (NSCLC) 相关性分析

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.026

Clinical Relationship of New Tumor Markers TSGF and Hsp90 α with Non – small Cell Lung Cancer. Zheng Shuang, Jin Yi, Wang Zhen. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*

Abstract Objective To investigate the expression of TSGF and Hsp90 α in non – small cell lung cancer (NSCLC) and their clinical relation – ships. **Methods** ELISA assay was used to detect the level of serum TSGF and Hsp90 α of 120 cases of non – small cell cancer

作者单位: 100029 北京中医药大学 (郑爽、金毅); 100048 北京, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤一科 (王振)

patients, 50 cases of lung benign lesions patients and 30 cases of healthy people. Immunohistochemical assay was used to detect the expressions of TSGF and Hsp90 α in 120 cases of non-small cell lung cancer tissue. Then their correlations with the clinical characteristics were analyzed. **Results** The level of serum TSGF and Hsp90 α of the NSCLC patients were significantly higher than benign lesions patients ($P < 0.01$). Both of the above were higher than healthy people ($P < 0.05$). The TSGF level was positively correlated with the clinical stage, lymph node metastasis and postoperative prognosis ($P < 0.05$). The Hsp90 α level was positively correlated only with postoperative prognosis ($P < 0.05$). The level of TSGF and Hsp90 α were positively related. **Conclusion** The expression of TSGF and Hsp90 α in NSCLC is significantly correlated with the clinical features and prognosis of patients, and detecting both of them may be helpful for diagnosis and prognosis of NSCLC.

Key words TSGF; Hsp90 α ; Non-small Cell lung Cancer (NSCLC); Correlation Analysis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是一种低分化类型的肺癌, 其主要特点是增殖速度快, 恶性程度高, 病变转移早, 生存率低, 且晚期病变预后极差。近年来, NSCLC 的发生率和病死率均逐年增加^[1]。随着对 NSCLC 研究的不断深入, 人们开始从不同的领域对 NSCLC 的早期诊疗进行深入的探索, 其中对新型肿瘤标志物的研究也已经展开, 并取得了初步的研究成果。

热休克蛋白 (heat shock proteins, Hsps) 是机体在应激条件下合成的一类蛋白质分子。Hsp90 是 HSP 家族的一员, 其在细胞中含量丰富。有研究证实, Hsp90 可以通过与细胞增殖和凋亡有关的多个受体蛋白来影响肿瘤的发生、发展过程^[2-4]。研究表明, Hsp90 抑制剂对晚期 NSCLC 患者具有一定的临床疗效^[5]。因而, Hsp90 α 与 NSCLC 的关系日益受到人们重视。肿瘤特异性生长因子 (tumor specific growth factor, TSGF) 是几种得到国际公认肿瘤标志物之一, 其作用是促进肿瘤血管的增生, 对恶性肿瘤的血管浸润起到重要作用^[6]。TSGF 也是目前使用较多的非器官特异性肿瘤标志物。但目前国内对其研究成果十分有限。虽然 TSGF 和 Hsp90 α 的单项检测都对肺癌都有一定的诊断价值, 但是, 其敏感度和准确性不佳。本研究旨在检测 NSCLC 患者血清和病变组织中 TSGF 和 Hsp90 α 的表达水平, 探讨二者联合检测的意义及其与 NSCLC 的病理变化和 NSCLC 临床预后的相关性关系。

对象与方法

1. 研究对象: 收集 2013 年 6 月 ~ 2017 年 6 月期间经笔者医院病理科确诊的 120 例 NSCLC 患者的血液样本和切除的肺部病变标本, 并选择 50 例同期肺部良性病变患者的血液样本以及 30 例健康体检者的血液样本。采集样本前, 所有患者均未接受其他方案的治疗。

2. 酶联免疫吸附法 (ELISA): 所有患者空腹, 采集静脉血 3ml, 离心后, 留取出上清液, 并将其保存在 -20°C 的冰箱中备用。采用贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪对上述血清进行酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测。根据 ELISA 试剂盒 (TSGF 试剂盒由瑞典 CanAg 公司提供, Hsp90 α 试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供) 的使用说明书所要求的步骤, 测定受试者血清样品中 TSGF 和 Hsp90 α 的水平。所有操作均在严格质控下完成。

3. 免疫组化染色: 肺部病变标本以 10% 的中性甲醛溶液固定, 常规进行石蜡包埋, 连续切片; 二甲苯脱蜡、水化、抗原修复后, 进行免疫组化染色。以细胞质或细胞膜出现黄至棕褐色颗粒显色为 TSGF 和 Hsp90 α 阳性^[7]。

4. 病例随访: 通过电话、微信、QQ 留言等形式对所有患者进行随访, 并将患者的所有资料进行记录和备案。患者的生存期是指从手术之日到随访截止之日 (2017 年 6 月 30 日) 或患者死亡之日为止。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计数资料作 χ^2 检验, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线法及 Log-rank 检验记录生存率, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组受试者 TSGF 和 Hsp90 α 的水平: 在 NSCLC 患者中, TSGF 和 Hsp90 α 的测定值分别为 736.38 ± 114.03 和 241.50 ± 92.14 ; 肺部良性病变的测定值分别为 105.22 ± 13.56 和 75.35 ± 13.10 ; 健康体检者的测定值分别为 24.14 ± 10.13 和 49.35 ± 12.11 。与健康体检者和肺部良性病变患者比较, NSCLC 患者的 TSGF 和 Hsp90 α 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 各组受试者 TSGF 和 Hsp90 α 的水平

组别	n	TSGF	Hsp90 α
健康体检者	30	24.14 $\pm$ 10.13	49.35 $\pm$ 12.11
肺部良性病变患者	50	105.22 $\pm$ 13.56 *	75.35 $\pm$ 13.10
NSCLC 患者	120	736.38 $\pm$ 114.03 * ** #	241.50 $\pm$ 92.14 * #

与健康体检者比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与肺部良性病变患者比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 2 NSCLC 患者 TSGF 和 Hsp90 α 水平与病理特征关系

观察指标		n	TSGF 的水平			Hsp90α 的水平		
			(-)	(+)	P	(-)	(+)	P
年龄 (岁)	≥ 60	58	12	46	> 0.05	29	39	> 0.05
	< 60	62	10	52		25	37	
性别	男性	66	13	53	> 0.05	30	36	> 0.05
	女性	54	9	45		24	30	
临床分期	I + II	59	17	42	< 0.05	27	32	> 0.05
	III + IV	61	5	56		27	34	
病理分级	I + II	76	14	62	> 0.05	36	40	> 0.05
	III	44	8	36		18	26	
肿瘤直径 (cm)	≤ 3	19	4	15	> 0.05	8	11	> 0.05
	> 3	101	18	83		46	55	
LN 转移	无	63	9	44	< 0.05	29	34	> 0.05
	有	57	3	54		25	32	

性的患者生存时间更短($P < 0.01$, 图 1), Hsp90 α 阳性的患者也较阴性的患者生存时间短($P < 0.05$, 图 2), 提示 TSGF 和 Hsp90 α 水平与 NSCLC 患者的术后生存期有关。

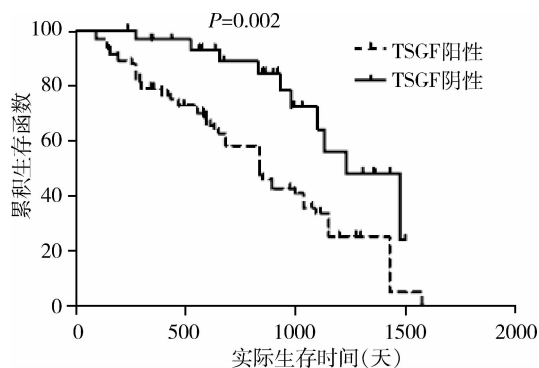


图 1 TSGF 阳性患者的表达水平与患者生存曲线

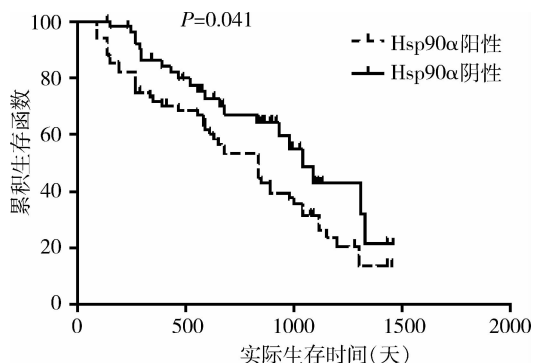
4. 在 NSCLC 组织中 TSGF 和 Hsp90 α 水平的关联性: 在 120 例 NSCLC 中, TSGF 阳性的 NSCLC 有 98 例, 其中 Hsp90 α 水平阳性 57 例, Hsp90 α 水平阴性 41 例; TSGF 阴性的 NSCLC 有 22 例, 其中 Hsp90 α 水平阳性 9 例, Hsp90 α 水平阴性 13 例($\chi^2 = 9.1432$, $P < 0.05$, $r = 0.272$)。TSGF 水平与 Hsp90 α 水平呈正相关($P < 0.05$)。

讨 论

肺癌是目前世界范围内常见的恶性肿瘤之一。

2. NSCLC 患者 TSGF 和 Hsp90 α 水平与病理特征关系: TSGF 的水平与 NSCLC 的临床分期和淋巴结(LN)转移密切相关($P < 0.05$); Hsp90 α 的水平与所观察的指标无相关性($P > 0.05$), 详见表 2。

3. NSCLC 患者 TSGF 和 Hsp90 α 水平与生存期的关系: 生存曲线分析结果显示, TSGF 阳性的患者较阴

图 2 Hsp90 α 阳性患者的表达水平与患者生存曲线

调查显示, 2002 年全球男性肺癌的发生率和病死率分别为 35.5/10 万和 21.2/10 万, 占恶性肿瘤发病和死亡构成比分别为 16.6% 和 22.3%, 对患者的生命健康造成威胁^[8]。其中, 非小细胞肺癌的发生率约占肺癌总人数的 80%^[9]。HSP 蛋白通常以分子伴侣的形式参与相关蛋白的折叠、装配、细胞内运输及蛋白质降解等的过程。有研究证实, 在应激环境下, 热休克蛋白可以迅速升高, 以维持细胞的稳定性, 进而促进细胞的增殖^[10-13]。随着分子生物学的发展, 人们对 HSP 的结构和功能有了更深入的了解, HSP 与肿瘤的关系也得到了越来越多的研究人员的研究和探讨。近年来, 诸多研究显示, Hsp90 与肺癌的发生、发展过程息息相关^[14-16]。另一项大样本病例研究显

示,肺癌患者的血浆 Hsp90 水平显著高于健康者,且该水平会随着疾病的进展进一步升高^[17]。因此,笔者推测 Hsp90 抑制剂可在治疗非小细胞肺癌中显示出高效的临床治疗效果^[18]。此外,有研究证实,TS-GF 是数种国际公认的与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢物(脂蛋白、酶、氨基酸)的统称,可以作用于恶性肿瘤的血管,对肿瘤周边毛细血管的增生产生一定的影响,进而会对肿瘤的生长起作用,在对肿瘤的诊断和治疗过程中具有较高的指导价值^[19,20]。

本研究采用 ELISA 法对非小细胞肺癌患者的血清和肿瘤组织中 TSGF 和 Hsp90 α 的水平进行检测。结果显示,非小细胞肺癌组织中 TSGF 的水平与 NSCLC 的临床分期、淋巴结转移和术后生存期具有相关性($P < 0.05$)。且 TSGF 的水平与 NSCLC 的临床分期、淋巴结转移和术后生存期具有相关性($P < 0.05$)。更为重要的是,笔者还发现 TSGF 和 Hsp90 α 的水平呈正相关($P < 0.05$),提示在非小细胞肺癌的早期诊疗过程中,进行血清 TSGF 和 Hsp90 α 的联合检测有望对疾病的早期确诊提供一项更加经济、便利且可靠的检查手段。

参考文献

- 1 陈闽江,王孟昭. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016,36(18):1418-1423
- 2 刘若男,江倩,柯张延,等. 血浆热休克蛋白 90 α 评估非小细胞肺癌化疗疗效的意义[J]. 实用医学杂志,2018,34(13):2115-2118
- 3 Sequist LV,Gettinger S,Senzer NN, *et al.* Activity of IPI-504, anovel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularlydefined non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4953-4960
- 4 Lai CH,Park KS,Lee DH, *et al.* HSP-90 inhibitor ganetespib issynergistic with doxorubicin in small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2014,33(40):4867-4876
- 5 翟红燕,梁萍. 热休克蛋白 90 抑制剂 Ganetespib 治疗实体肿瘤研究进展[J]. 解放军医学院学报,2016,37(5):506-510

- 6 叶伟. 支气管肺泡灌洗液中恶性肿瘤特异性生长因素和铁蛋白对肺癌的早期诊断价值[J]. 中国基层医药,2016,23(15):2282-2285
- 7 Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, *et al.* The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma[J]. Histopathology, 2009, 55(3): 301-312
- 8 支修益. 肺癌筛查[J]. 解剖与临床,2013,18(3):179-181
- 9 朱以香,李峻岭. 广泛期小细胞肺癌的维持治疗研究进展[J]. 癌症进展,2017,15(9):990-993
- 10 何心合,朱顺芳,蔡绍曦,等. 热休克蛋白 90 在肺癌诊治中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(16):1267-1271
- 11 董莉,张保平,冯新平,等. 血浆 HSP90 α 检测在肺癌诊断中的临床应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):97-100
- 12 杨银忠,张建英,程文霞,等. 血液 HSP90 α 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(12):60-64
- 13 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):6016-6022
- 14 赵正维,王海强,尹逊亮,等. NSCLC 患者血清中 HSP90 α 的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(10):1521-1523
- 15 杨昌恒,虞必英,廖江荣. 支气管肺泡灌洗液及血清中肿瘤标志物在肺癌诊断中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2018, 11(3):334-335
- 16 王燕娟,戚欣,戴佳佳,等. HSP90 及其抑制剂对肿瘤免疫反应的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(19):3790-3794
- 17 阿布都沙拉木·阿布都热衣木,杨静,艾力·赛丁. Ang-2、HSP90 α 在老年非小细胞肺癌患者血清中的表达及与 TNM 分期的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(17):2344-2346
- 18 Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small-cell lung cancer: the latest evidence and developments[J]. Ther Adv Med Oncol, 2016,8(1):32-47
- 19 张智光,任民,胡芸海,等. NSCLC 组织中 MMP-9、bcl-2 及 HSP 90 α 表达及其临床意义[J]. 医学临床研究,2017,34(1):36-38
- 20 董鹏飞,邓晓明. 非小细胞肺癌患者血清热休克蛋白 90 α 的临床意义研究[J]. 中国全科医学,2015,18(19):2354-2356,2360

(收稿日期:2018-08-24)

(修回日期:2018-09-14)

(接第 160 页)

- 11 周广,刘建雄. MicroRNA 在脑胶质瘤临床应用中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(20):110-112
- 12 侯保辉. 转染 VEGF 小干扰 RNA 的脑胶质瘤细胞 U251 增殖、侵袭能力变化及其机制[J]. 山东医药,2017,57(19):29-32
- 13 刘秋雨,连增林. 中药干预乳腺癌血管生成双途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(2):120-126
- 14 Ridano ME, Lorenc VE, Subirada P, *et al.* Non-vascular alterations and functional impairment persist after Anti-VEGF therapy in Oxygen Induced Retinopathy(OIR) mouse modle[J]. Inves Ophtha Vis Scie, 2016,57(12):3636-3639
- 15 Bijkerk R, van der Pol P, Khairoun M, *et al.* Simultaneous pancreas -

kidney transplantiong in association with MBL2 genotype and VEGF expression[J]. Diabetologia,2016,59(4):853-858

- 16 胡慧敏,刘彦伟,江涛,等. 恶性增殖和浸润性生长相关分子在胶质瘤不同病理学分型中的差异[J]. 中华神经外科杂志,2016,32(6):619-624
- 17 韩彤,张云亭,刘力,等. 星形细胞肿瘤磁敏感加权成像和灌注成像测量指标与肿瘤内微血管密度和血管内皮细胞生长因子的相关性研究[J]. 中华放射学杂志,2013,47(12):1086-1091
- 18 程培训,王新军,步星耀,等. 骨形态发生蛋白-2 和骨形态发生蛋白-7 表达与脑胶质瘤复发的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(15):4371-4376

(收稿日期:2018-08-29)

(修回日期:2018-10-03)