

原发性肺癌患者血清热休克蛋白 90 α 与胸苷激酶 1 表达及临床意义

张荟香, 王琦
(成都市第六人民医院检验科, 四川 成都 610051)

【摘要】目的: 分析原发性肺癌患者血清热休克蛋白 90 α (HSP90 α) 和胸苷激酶 1 (TK1) 表达情况和临床意义。**方法:** 将 101 例原发性肺癌患者、50 例良性肺部结节患者及 50 名体检的健康志愿者作为研究对象, 分别纳入 A、B、C 组。观察三组对象血清 HSP90 α 、TK1 水平; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HSP90 α 、TK1 对原发性肺癌的诊断效能; 观察不同病理特征的原发性肺癌患者血清 HSP90 α 、TK1 水平, 并行 Spearman 相关性分析。**结果:** A 组血清 HSP90 α 、TK1 水平均高于 B 组、C 组 ($P < 0.05$), B、C 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 血清 HSP90 α 、TK1 水平对原发性肺癌诊断的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.951、0.879; 经相关性分析, 原发性肺癌患者淋巴结转移和肿瘤分期均与血清 HSP90 α 、TK1 水平正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 HSP90 α 、TK1 在原发性肺癌患者中呈高表达, 对原发性肺癌的诊断均有较高价值, 且其水平与淋巴结转移、肿瘤分期有关。

【关键词】 原发性肺癌; 胸苷激酶 1; 热休克蛋白 90 α ; 表达水平; 临床意义
【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Expressions and clinical significance of serum heat shock protein 90 α and thymidine kinase 1 in patients with primary lung cancer

ZHANG Hui-xiang, WANG Qi
(Department of Laboratory, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the expressions and clinical significance of serum heat shock protein 90 α (HSP90 α) and thymidine kinase 1 (TK1) in patients with primary lung cancer. **Methods:** The medical records of 101 patients with primary lung cancer, 50 patients with benign pulmonary nodules and 50 healthy volunteers with physical examination were retrospectively analyzed, and they were included in groups A, B and C respectively. Serum levels of HSP90 α and TK1 were observed in the three groups. ROC curve was drawn to analyze the diagnostic efficiency of serum HSP90 α and TK1 on primary lung cancer. The levels of serum HSP90 α and TK1 were observed among primary lung cancer patients with different pathological features, and Spearman correlation analysis was performed. **Results:** Serum HSP90 α and TK1 levels in group A were higher than those in groups B and C ($P < 0.05$), but no obvious differences were shown between group B and group C ($P > 0.05$). The areas under ROC curves (AUCs) of serum HSP90 α and TK1 levels for the diagnosis of primary lung cancer were 0.951 and 0.879 respectively. According to correlation analysis, lymph node metastasis and tumor staging in patients with primary lung cancer were positively correlated with serum HSP90 α and TK1 levels ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum HSP90 α and TK1 are highly expressed in patients with primary lung cancer, and have high value in the diagnosis of primary lung cancer, and their levels are related to lymph node metastasis and tumor staging.

【Key words】 Primary lung cancer; Thymidine kinase 1; Heat shock protein 90 α ; Expression levels; Clinical significance

原发性肺癌是肺部的恶性肿瘤, 其起源于支气管、气管黏膜或腺体, 该病发病率、死亡率均较高, 位于恶性肿瘤前列^[1-2]。肺癌早期缺乏特异性症状, 部分患者在常规体检、胸部影像学检查中发现, 待确诊时已发展至肺癌中晚期, 错过最佳治疗时期^[3-4]。因而早期诊断对原发性肺癌患者的治疗和预后均十分重要。临床目前确诊手段主要为影像学 and 病理学

检查, 但对原发性肺癌的早期确诊率不高。肿瘤标志物产生于肿瘤形成和发展的过程中, 由机体应对肿瘤细胞产生或由肿瘤自身合成的活性物质, 这些物质在血液中的浓度变化可反映机体肿瘤发生发展情况, 有望成为肿瘤早期快速诊断的可靠指标^[5]。热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , HSP90 α) 是在病理状态下被激活的应激蛋白, 参与细胞保护

机制,能维持机体正常运行并保持电解质平衡,降低外界因素对机体的干扰,是临床常用的肿瘤标志物^[6]。胸苷激酶 1(thymidine kinase 1,TK1)是一种酪氨酸激酶,可参与细胞的分化、信号转导、增殖、凋亡等多种生理过程,是癌变细胞 DNA 合成所必须的前体物^[7]。目前,国内外研究^[8]中有关 HSP90α 与 TK1 在原发性肺癌患者表达情况的报道较少,尚无二者联合的相关研究。因此,本研究拟探究原发性肺癌患者血清 HSP90α、TK1 表达情况,并分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2024 年 9 月于成都市第六人民医院收治的 101 例原发性肺癌患者、同期 50 例良性肺部结节和 50 名来院体检的健康志愿者为研究对象,分别纳入 A、B、C 三组。A 组纳入标准:(1)经影像学检查与病理诊断确诊为原发性肺癌^[9];(2)年龄≥18 岁;(3)临床病历资料完整。排除标准:(1)存在免疫、血液系统障碍;(2)存在感染性疾病;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并严重器质性疾病;(5)存在精神疾病或认知障碍。A 组患者年龄(67.23±9.45)岁;病理类型:腺癌 50 例、小细胞肺癌 13 例、鳞癌 22 例、非小细胞肺癌 3 例、淋巴上皮样癌 1 例、临床诊断肺癌未分类者 12 例;临床病理分期:I 期 3 例、II B 期 4 例、III A 期 3 例、III B 期 3 例、III C 期 2 例、IV 期 86 例。50 例良性肺部结节志愿者中,男性 22 例,女性 28 例,年龄(57.74±6.97)岁;50 名体检健康志愿者中男性 24 名,女性 26 名,年龄(56.38±6.01)岁。三组对象一般资料比较,年龄有统计学差异,A 组年龄较 B 组、C 组更大($P<0.05$);性别无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别	
		男	女
A 组($n=101$)	67.23±9.45	63(62.38)	38(37.62)
B 组($n=50$)	57.74±6.97	22(44.00)	28(56.00)
C 组($n=50$)	56.38±6.01	24(48.00)	26(52.00)
F/χ^2 值	39.685	5.590	
P 值	<0.001	0.061	

1.2 方法

1.2.1 HSP90 α 水平检测 抽取空腹静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,离心(3 500 r/min、10 min)。采用酶联免疫吸附法检测,按照试剂盒步骤,HSP90α 检

测试剂盒购于烟台普罗吉生物科技发展有限公司(国械准注 20173400448)。

1.2.2 TK1 水平检测 采集空腹静脉血 2 mL,离心(3 500 r/min、10 min)。采用双抗体夹心法检测 TK1 浓度,按照检测试剂盒步骤,TK1 检测试剂盒购于南京诺尔曼生物技术股份有限公司(20192401464)。

1.2.3 肿瘤分期 根据国际抗癌联盟 TNM 分期进行 T 分期^[10],T1 为肿瘤侵犯黏膜下层但未累及固有基层;T2 为肿瘤侵犯固有肌层;T3 为肿瘤穿透固有肌层侵犯胸壁、隔神经等邻近结构;T4 为肿瘤侵犯腹膜脏层或粘连于临近器官。术后病理检查肿瘤 T 分期情况。

1.2.4 淋巴结转移 根据国际抗癌联盟 TNM 分期进行 N 分期,N0 未发现淋巴结转移;N1 发现淋巴结转移至纵隔或肺门周围淋巴结,未超过纵隔中线;N2 为转移至同侧肺门淋巴结或跨过纵隔中线到达对侧肺门;N3 为转移至对侧纵隔或锁骨上淋巴结,或转移至其他器官。取患者肿瘤周围淋巴结标本,通过病理学检查判断有无淋巴结转移,由经验丰富的病理科医师进行镜检。

1.3 数据收集

收集三组对象性别、年龄等一般资料,血清 HSP90α、TK1 水平等实验室指标,以及 A 组患者肿瘤分期、淋巴结转移等病理特征资料。

1.4 统计学分析

所有资料使用 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HSP90 α、TK1 水平在原发性肺癌患者诊断中的价值,获得敏感度和特异度,采用 MedCalc 19.0.7 软件进行 ROC 曲线比较,约登指数=灵敏度+特异度-1,相关性采用 Spearman 相关分析模型。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性肺癌患者临床资料

原发性肺癌患者临床分期、淋巴结转移、HSP90α、TK1 水平等临床资料。见表 2。

2.2 三组对象血清 HSP90 α、TK1 水平比较

A 组患者相较 B 组、C 组血清 HSP90 α、TK1 水平平均更高($P<0.05$);B、C 两组血清 HSP90 α、TK1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 原发性肺癌患者临床资料 ($\bar{x} \pm s$)		
特征	HSP90 α (ng/mL)	TK1 (ng/L)
肿瘤分期		
I 期 ($n=3$)	92.04 \pm 10.17	1.93 \pm 0.36
II 期 ($n=4$)	96.12 \pm 10.01	2.35 \pm 0.46
III 期 ($n=8$)	104.23 \pm 12.98	3.19 \pm 0.82
IV 期 ($n=86$)	119.06 \pm 19.81	5.12 \pm 1.17
淋巴结转移		
N0 ($n=4$)	89.54 \pm 10.06	1.89 \pm 0.42
N1 ($n=6$)	95.12 \pm 13.47	2.56 \pm 0.73
N2 ($n=13$)	109.23 \pm 7.12	3.45 \pm 1.01
N3 ($n=78$)	115.49 \pm 20.27	4.85 \pm 1.76

表 3 三组对象血清 HSP90 α 、TK1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	HSP90 α (ng/mL)	TK1 (ng/L)
A 组 ($n=101$)	107.80 \pm 23.83 ^{①②}	4.65 \pm 2.28 ^{①②}
B 组 ($n=50$)	65.38 \pm 9.23	1.67 \pm 0.21
C 组 ($n=50$)	63.43 \pm 7.81	1.66 \pm 0.14
F 值	146.634	84.758
P 值	<0.001	<0.001

① $P<0.05$,与 C 组比较;② $P<0.05$,与 B 组比较。

2.3 血清 HSP90 α 、TK1 水平对原发性肺癌患者诊断效能

ROC 曲线分析显示,血清 HSP90 α 对原发性肺癌患者诊断的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.951,以 90.11 ng/mL 为截断值,诊断敏感度为 75.2%,特异度为 87.00%;血清 TK1 水平对原发性肺癌患者诊断的 AUC 为 0.879,以 2.40 ng/L 为截断值,敏感度为 78.20%,特异度为 81.00%。见图 1 及表 4。

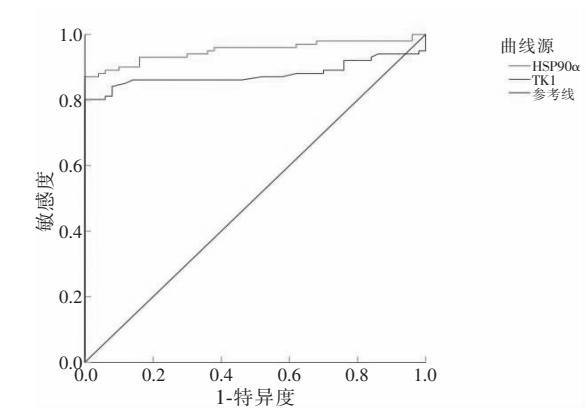


图 1 血清 HSP90 α 、TK1 对原发性肺癌患者的诊断的 ROC 曲线分析

表 4 血清 HSP90 α 、TK1 对原发性肺癌患者的诊断效能						
因素	截断值	AUC 值	95% CI	特异度	敏感度	P 值
HSP90 α	90.11 ng/mL	0.951	0.917 ~ 0.986	0.87	0.75	<0.001
TK1	2.40 ng/L	0.879	0.820 ~ 0.937	0.81	0.78	<0.001

2.4 肿瘤分期、淋巴结转移与血清 HSP90 α 、TK1 水平相关性

经 Spearman 相关性分析发现,患者淋巴结转移、肿瘤分期与血清 HSP90 α 、TK1 水平均呈正相关关系 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 HSP90 α 、TK1 水平与肿瘤分期、淋巴结转移相关性分析				
因素	肿瘤分期		淋巴结转移	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HSP90 α	0.421	0.018	0.446	0.011
TK1	0.417	0.024	0.405	0.029

3 讨论

早期肺癌缺乏特异性临床表现,待患者出现明显不适症状就诊时,已至晚期,此时患者预后较差,5 年生存率不到 20%^[11-12]。目前手术是公认的可根治原发性肺癌的唯一方式,越早发现,手术根治切除的机率越高。可见早期诊断对于原发性肺癌患者的后续治疗和预后均有重要意义。

目前临床早期诊断肺癌主要方式包括低剂量螺旋 CT、纤维支气管镜检查、纵隔镜检查、肺穿刺活检等,然而上述检查手段各有其局限性,CT 诊断对原发性肺癌早期筛查有积极作用,但在肺部疾病定性困难,而纤维支气管镜、纵隔镜检查、肺穿刺活检均为有创性检查,伴随一定的风险和并发症^[13]。有研究^[14]指出,在宿主机体表现出症状前,肿瘤细胞的增殖分化会引起体内一系列蛋白质的表达,而这些蛋白质可以作为肿瘤诊断的有效标志物。本研究发现,相比于肺部良性结节者和健康者,原发性肺癌患者的血清 HSP90 α 、TK1 水平均更高。经 ROC 曲线分析,HSP90 α 、TK1 水平对原发性肺癌患者诊断的 AUC 为 0.951、0.879。血清 HSP90 α 诊断敏感度为 75.2%,特异度为 87.00%;血清 TK1 诊断特异度为 81.00%,敏感度为 78.20%。这一结果提示,血清 HSP90 α 、TK1 水平对原发性肺癌患者具有诊断价值。相较于纤维支气管镜、纵隔镜检查、肺穿刺活检等有创性检查,血清 HSP90 α 、TK1 水平检测只需要采集血液样本,具有相对无创的优势;相较于低剂量螺旋 CT 检查,这两种标志物水平的检测可在明显症状出现前对肺部疾病进行定性诊断,有助于肺癌的早期确诊。本研究进一步采用 Spearman 相关性分析发现,原发性肺癌患者淋巴结转移、肿瘤分期与血清 HSP90 α 、TK1 水平均呈正相关。提示血清 HSP90 α 和 TK1 水平与原发性肺癌疾病进展有关。

HSP90 α 是分子伴侣蛋白质家族中的一员,其

作用包括调控其他蛋白质的折叠、稳定、修复、降解等,可助新合成的蛋白质快速获得生理活性,也可调节体内蛋白质平衡。因此在肿瘤组织中,其常表现为高表达,帮助肿瘤细胞中的异常蛋白维持稳定,有助于肿瘤细胞增殖、浸润和转移^[15-16]。因此,HSP90 α 高水平表达与肿瘤的发生发展相关。TK1 是存在于细胞质中的限速酶,在 DNA 合成中发挥重要作用,其血清含量与 DNA 合成速度正相关,可反映体内细胞增殖的活跃程度^[17]。过度增殖是肿瘤形成的首要条件,在异常增殖类病变中,病变细胞能持续分裂与增殖,失去正常的生长调控机制,导致 DNA 合成剧增,TK1 水平会异常增加,因此在肿瘤形成的早期可捕获风险信号^[18]。然而除了肿瘤因素外,其他的生理病理状况可能也会导致 TK1 升高,如女性妊娠期、哺乳期、急性感染、使用刺激细胞增殖的药物等,因此临床上应联合其他肿瘤标志物共同筛查。本研究中,血清 TK1、HSP90 α 对原发性肺癌诊断中特异度较高,而敏感度偏低,单一诊断均有其局限性,临床上应联合多种肿瘤生物标志物检测及 CT 等其他检查手段^[19],以提高诊断的准确性。

综上,原发性肺癌患者血清 HSP90 α、TK1 处于较高水平,二者对原发性肺癌的诊断均有较高价值,且其水平高低与有无淋巴结转移及肿瘤分期程度相关,未来有望成为临床辅助早期诊断原发性肺癌以及评估原发性肺癌发生发展的可靠血清学指标。

参考文献

[1] 张丽颖,邱扬. 原发性肺癌患者胸腔镜术后胸腔引流管的应用[J]. 中国临床医生杂志,2024,52(5):519-521.

[2] Bade BC,Dela Cruz CS. Lung cancer 2020:epidemiology,etiology, and prevention[J]. Clinics in Chest Medicine,2020,41(1):1-24.

[3] Oliver AL. Lung cancer:epidemiology and screening[J]. Surgical Clinics of North America,2022,102(3):335-344.

[4] 姜子奇,胡慧莲,段耀武,等. 多原发肺癌的诊断与外科治疗策略研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(4):754-758.

[5] 杜凯丽,童伟. 血清肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(15):1901-1904.

[6] 杨丽萍,毛宝宏,梁勤,等. 血清热休克蛋白 90α 与甲胎蛋白异质体检测对肝细胞肝癌的诊断价值研究[J]. 甘肃医药,2022,41(10):865-867,877.

[7] 梅序桥,胡建达,杨婷,等. 核仁素通过调控胸苷激酶 1 影响淋巴瘤增殖的研究[J]. 中国实验血液学杂志,2023,31(3):699-706.

[8] 陈樱君,劳可干,赖天凤. 外周血 HSP90α、CXCL12 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 中国医疗设备,2022,37(11):147-150.

[9] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.

[10] Detterbeck FC,Woodard GA,Bader AS,*et al.* The proposed ninth edition TNM classification of lung cancer[J]. CHEST,2024,166(4):882-895.

[11] Chen P,Liu Y,Wen Y,*et al.* Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Communications,2022,42(10):937-970.

[12] Howlader N,Forjaz G,Mooradian MJ,*et al.* The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality[J]. New England Journal of Medicine,2020,383(7):640-649.

[13] Nooreldeen R,Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(16):8661.

[14] Malmros K,Lindholm A,Vidarsdottir H,*et al.* Diagnostic gastrointestinal markers in primary lung cancer and pulmonary metastases[J]. Virchows Archiv,2024,485(2):347-357.

[15] 张阳,吴晓婷,王芳,等. 结肠癌中 Hsp 90α 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2024,40(8):845-852.

[16] Wang M,Jiang Z,Liu R. The diagnostic value of Hsp90α in monitoring treatment responses in lung cancer[J]. Turkish Journal of Medical Sciences,2022,52(3):747-753.

[17] Yao B,Huang X,Wu F,*et al.* A novel model using serum thymidine kinase 1 and low-dose computed tomography parameters to predict three-year lung cancer risk in people with pulmonary nodules:a retrospective study[J]. Journal of Cancer,2024,15(3):737-746.

[18] 蔡霞,罗晖,邹咏. 血清和胸腔积液中 CYFRA211、NSE、TK1 及 SCC 对早期肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2022,26(4):492-494.

[19] 蒋浩,曹新超,吴桐,等. 低剂量 CT 联合外周血循环肿瘤细胞在肺癌早期诊断中的价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2024,22(6):57-60.

(收稿日期:2025-02-15 修回日期:2025-04-28)