

# 热休克蛋白90 $\alpha$ 在肺癌患者中诊断价值的荟萃分析

陈晨<sup>1\*</sup>, 戎彪学<sup>2#</sup>, 李俏苒<sup>2</sup>, 宋陈晨<sup>2</sup>, 张超贻<sup>2</sup>, 梁天赐<sup>2</sup>, 赵悦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研工部, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

## 摘要

目的: 肺癌是临床上最为常见的恶性肿瘤, 晚期患者预后差, 5年生存率低, 因此早期诊断成为提高患者预后的关键。本研究旨在评价热休克蛋白90 $\alpha$ 在肺癌诊断中的应用价值。方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase等数据库, 搜索有关热休克蛋白90 $\alpha$ 与肺癌相关的研究, 检索时间均从建库至2023年8月, 并根据纳入与排除标准进行文献筛选。采用Meta-Disc1.4、RevMan5.4和Stata16.0软件进行了偏倚风险、适用性评价、Meta分析、回归分析、亚组分析、发表偏倚、敏感性分析和临床应用价值等统计学分析。结果: 最终纳入文献18篇, 综合各项数据后, 采用随机效应模型进行分析。热休克蛋白90 $\alpha$ 诊断肺癌的合并敏感度为0.76 (95% CI: 0.68~0.83), 合并特异性为0.81 (95% CI: 0.73~0.87), 合并阳性似然比为3.98 (95% CI: 2.80~5.57), 合并阴性似然比为0.29 (95% CI: 0.22~0.39), 合并诊断比值比为13 (95% CI: 8~22), 综合受试者工作特征(SROC)曲线下面积为0.85。费根(Fagan)列线图显示, 设定验前概率为50%, 诊断肺癌的符合率为80%。结论: 血液标本中热休克蛋白90 $\alpha$ 的表达水平有助于肺癌的临床诊断, 可作为辅助诊断肺癌的分子生物学标志物。

## 关键词

肺癌, 非小细胞肺癌, 热休克蛋白90 $\alpha$ , 肿瘤标记物, Meta分析

## Meta-Analysis of Diagnostic Value of Heat Shock Protein 90 $\alpha$ in Lung Cancer Patients

Chen Chen<sup>1\*</sup>, Biaoxue Rong<sup>2#</sup>, Qiaoran Li<sup>2</sup>, Chenchen Song<sup>2</sup>, Chaoyi Zhang<sup>2</sup>, Tianci Liang<sup>2</sup>, Yue Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research and Engineering Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈晨, 戎彪学, 李俏苒, 宋陈晨, 张超贻, 梁天赐, 赵悦. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在肺癌患者中诊断价值的荟萃分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 552-564. DOI: 10.12677/acm.2024.141077

## Abstract

**Objective:** Lung cancer is the most common malignant tumor in clinic. The prognosis of advanced patients is poor and the 5-year survival rate is low, so early diagnosis is the key to improve the prognosis of patients. The purpose of this study was to evaluate the value of heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) in the diagnosis of lung cancer. **Methods:** A systematic search was performed in databases of CNKI, WANFANGDATA, VIP, PubMed and Embase to find studies on the relationship between heat shock protein 90 $\alpha$  and lung cancer published before August 2023, and the literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria. All the statistical analyses, bias risk, applicability evaluation, Meta analysis, regression analysis, subgroup analysis, publication bias, sensitivity analysis and clinical application value were performed using Meta-Disc1.4, RevMan5.4 and Stata16.0. **Results:** A total of 18 studies were involved in this meta-analysis. The random effect model was used for analysis. The combined sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) of HSP90 $\alpha$  in the diagnosis of lung cancer were 0.76 (95% CI: 0.68~0.83), 0.81 (95% CI: 0.73~0.87), 3.98 (95% CI: 2.80~5.57), 0.29 (95% CI: 0.22~0.39) and 13 (95% CI: 8~22) respectively. The area under the curve of comprehensive subject working characteristics (SROC) was 0.85. The Fagan nomogram demonstrated that when diagnosing lung cancer supplemented by HSP90 $\alpha$ , the post-test probability increased up to 80% from the setting pre-test probability of 50%. **Conclusion:** The expression level of HSP90 $\alpha$  in blood samples is helpful for the clinical diagnosis of lung cancer and can be used as a molecular biological marker for the diagnosis of lung cancer.

## Keywords

Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, Heat Shock Protein 90 $\alpha$ , Tumor Marker, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一，死亡率在各类肿瘤中居首位，全球每年约有 176 万人死于肺癌[1]。在我国肺癌发病率逐年上升，且其易复发、转移快，早诊断、早治疗是提高患者生存期的关键因素。因此对肺癌进行早期诊断并及时采取有效治疗措施对于降低肺癌死亡率具有重要临床价值[2]。与常规影像学诊断以及病理活检等检查手段相比，检测外周血中的肿瘤标志物更为便捷，其在恶性肿瘤的诊断及疗效评估中的作用日益突出[3]。

热休克蛋白 90 $\alpha$  (Heat Shock Protein 90 $\alpha$ , HSP90 $\alpha$ )是由 732 个氨基酸构成，相对分子质量为 87,000，能够辅助蛋白折叠并维持细胞多种信号传导蛋白的稳定，从而促进细胞存活和生长，是构成人体细胞的关键伴侣蛋白。正常情况下，表达含量极低，当其在高温、病毒、感染、缺氧、紫外线照射等应激情况下可被诱导表达，并分泌至细胞外[4]。研究发现热休克蛋白在多数肿瘤中高表达，并参与肿瘤的生长、侵袭、转移等[5]。特别是，其可以与肿瘤细胞内的相关癌基因及蛋白相互作用，在肿瘤的发生与发展中具有重要作用[6]。本文将采用 Meta 分析对 HSP90 $\alpha$  在肺癌诊断的相关文献进行统计分析，明确 HSP90 $\alpha$

在肺癌诊断中的价值，以期为肺癌的诊断提供更有效的参考。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 文献检索

计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、EMbase 数据库，搜索有关热休克蛋白 90 $\alpha$  与肺癌相关的研究，检索时间从建库至年 2023 年 8 月。中文检索词：热休克蛋白 90 $\alpha$ 、肺癌、非小细胞肺癌；英文检索词：Heat Shock Protein 90 $\alpha$ 、HSP90 $\alpha$ 、lung cancer、non-small cell lung cancer、NSCLC。检索文献语种为中文和英文。

### 2.2. 纳入标准

纳入标准如下：1) 国内外公开发表的有关分析血液样本检测 HSP90 $\alpha$  诊断肺癌价值的临床研究；2) 研究的临床设计及统计学设计必须符合诊断性实验的标准[7]；3) 研究须提供 HSP90 $\alpha$  检测的真阳性(True positive, TP)、假阳性(False positive, FP)、真阴性(True negative, TN)、假阴性(False negative, FN)等原始数据；4) 肺癌组和对照组样本量均 > 50 例；5) 检测样本须为血液样本。纳入文献的基本信息见表 1。

### 2.3. 排除标准

排除标准如下：1) 综述、讲座、文摘、案例报道、会议报告等；2) 研究数据不全或无法提取四格表数据的文献；3) 重复发表的文献；4) 临床设计及统计学设计不严谨(如样本量过小、统计无 P 值结果、研究设计过于简单等)。

### 2.4. 文献筛选、数据提取与质量评价

文献的筛选、资料的提取及质量评价由两名评价员独立完成后进行交叉核对，用 Office Excel 2016 软件处理数据。发生分歧时须咨询第三方协助判断。数据提取内容：1) 研究的基本信息，包括作者、发表时间、地域、肺癌的组织学类型、样本量、检测方法、阳性阈值等；2) 研究设计及类型、质量评价需要的关键要素；3) 观察组与对照组的分组情况及相关数据；4) 诊断四格表评价数据(TP、FP、TN、FN)。质量评价：所有纳入的相关文献均通过 QUADAS-2 [7] (Quality assessment of diagnostic accuracy studys-2) 评价标准进行质量评估，并通过 RevMan 5.4 软件对每项研究进行方法学评价。

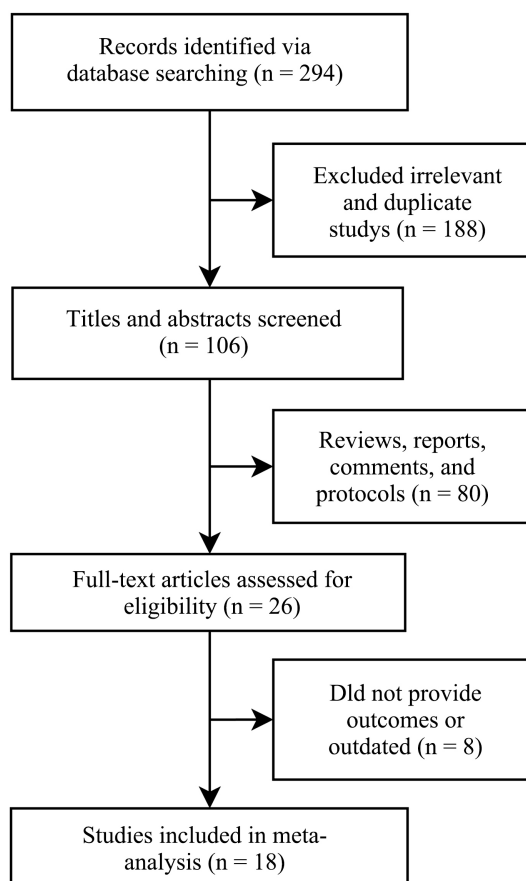
### 2.5. 统计学处理

采用统计学软件 Stata16.0 和 Meta-disc1.4 进行 Meta 分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线，计算曲线下面积(area under the curve, AUC)，评估各指标诊断肺癌的灵敏度、特异度。通过 Cochrane's  $Q$  检验和 Higgin  $I^2$  评估各研究间的异质性，若  $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ ，采用随机效应模型进行 Meta 分析，反之采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用敏感性分析来确定合并统计效应的稳定性。若文献间存在异质性，则进一步分析探讨异质性的来源。使用 Deek 漏斗图验证发表偏倚，费根(Fagan)列线图评估 HSP90 $\alpha$  的诊断能力。以  $P < 0.05$  作为具有统计学意义的标准。

## 3. 结果

### 3.1. 文献检索及筛查

通过数据库共检索中英文相关文献 294 篇。排除重复文献 83 篇，通过阅读文题和摘要排除文献 185 篇，阅读全文复筛排除文献 8 篇，最终纳入定性分析文献为 18 篇。文献筛选流程及结果见图 1。



**Figure 1.** Process and results of literature screening  
**图 1.** 文献筛选流程及结果

### 3.2. 纳入研究的基本特征

纳入研究 18 篇文献的基本特征见表 1，包括研究对象 4702 例，其中肺癌组 2985 例，对照组 1717 例。其中发表日期跨度为 2014~2023 年、所有文献的检测样本类型均为外周血液、检测方法均为 ELISA 法、研究对象国籍均为中国。

**Table 1.** Characteristic of eligible studies  
**表 1.** 纳入研究基本特征

Author	Year	Type	Assay	Amounts (T/C)	Country	Treatment group	Threshold	TP	FP	FN	TN
CUICL [8]	2023	serum	ELISA	180 (90/90)	China	NSCLC	64.61 ng/mL	70	23	20	67
FANW [9]	2023	serum	ELISA	93 (61/32)	China	NSCLC	101.99 ng/mL	46	8	15	24
YUANZ [10]	2022	plasma	ELISA	335 (175/160)	China	LC	50.02 ng/mL	154	49	21	111
DONGXY [11]	2022	plasma	ELISA	175 (109/66)	China	LC	82.06 ng/mL	87	2	22	64
CHENYJ [12]	2022	serum	ELISA	400 (232/168)	China	LC	121.41 ng/mL	170	40	62	128
ZHOUW [13]	2021	plasma	ELISA	118 (78/40)	China	LC	82.06 ng/mL	73	15	5	25



续表

WANGY [14]	2021	plasma	ELISA	472 (312/160)	China	LC	71.47 ng/mL	207	8	105	152
WANGX [15]	2020	plasma	ELISA	148 (118/30)	China	LC	75.08 ng/mL	85	4	33	26
GAOM [16]	2020	serum	ELISA	124 (62/62)	China	LC	64.61 ng/mL	48	31	14	31
ZHANGCH [17]	2019	plasma	ELISA	108 (58/50)	China	LC	82.06 ng/mL	49	5	9	45
JIANGY [18]	2018	plasma	ELISA	144 (87/57)	China	LC	61.37 ng/mL	81	21	6	36
ZHANGMC [19]	2018	serum	ELISA	133 (87/46)	China	LC	90.95 ng/mL	57	4	30	42
DONGL [20]	2017	serum	ELISA	186 (166/20)	China	LC	88.4 ng/mL	122	1	44	19
SUNY [21]	2017	plasma	ELISA	114 (94/20)	China	LC	82 ng/mL	40	1	54	19
JIANGQ [22]	2016	plasma	ELISA	84 (60/24)	China	LC	82.06 ng/mL	50	10	2	22
ZHANGS [23]	2015	serum	ELISA	100 (50/50)	China	NSCLC	369.26 pg/mL	23	15	27	35
ZHANGS [24]	2015	serum	ELISA	150 (100/50)	China	NSCLC	350.12 pg/mL	47	19	53	31
SHIY [25]	2014	plasma	ELISA	1638 (1046/592)	China	LC	56.33 ng/mL	755	126	291	466

Note: ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.  
注: ELISA: 酶联免疫吸附剂检测; TP: 真阳人数; FP: 假阳人数; FN: 假阴人数; TN: 真阴人数。

### 3.3. 纳入研究的质量评价

应用 QUADAS-2 对纳入的文献进行质量评估和风险偏倚评价。通过从病例选择、金标准、待评价的诊断试验和病例流程进展情况等四方面进行风险评估,结果显示,纳入的文献均为合格,总体判定为低风险(图 2)。

### 3.4. Meta 分析

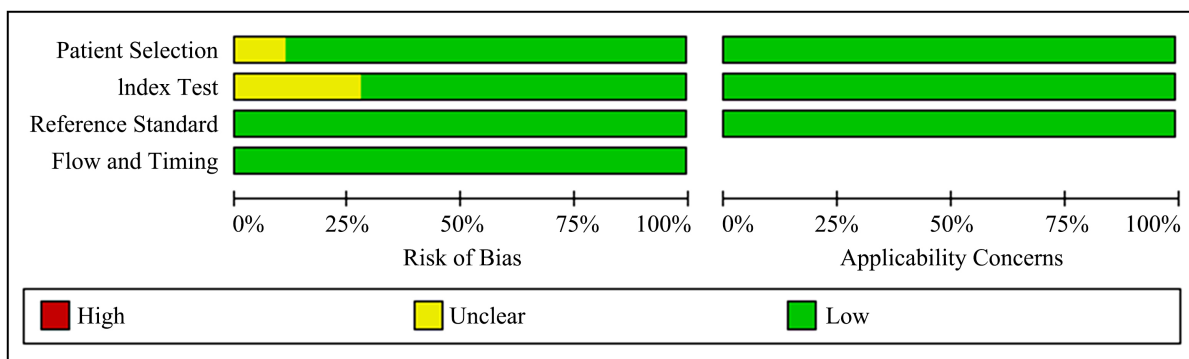
#### 3.4.1. HSP90 $\alpha$ 诊断肺癌的敏感性和特异性分析

将纳入研究的效应量进行合并,结果显示 HSP90 $\alpha$  诊断肺癌的合并敏感度(SEN)为 0.76 (95% CI: 0.68~0.83),合并特异性(SPE)为 0.81 (95% CI: 0.73~0.87),合并阳性似然比(+LR)为 3.98 (95% CI: 2.80~5.57),合并阴性似然比(-LR)为 0.29 (95% CI: 0.22~0.39),合并诊断比值比(DOR)为 13 (95% CI: 8~22),SROC 曲线下面积(AUC) = 0.85 (图 3~5)。

#### 3.4.2. Meta 回归分析及亚组分析

分别以实验组病理类型(肺癌/非小细胞肺癌)、样本数量(>200/<200)、研究阈值(>82 ng/mL/<82 ng/mL)、样本类型(血清/血浆)、是否治疗(实验组患者接受过抗肿瘤治疗/未接受抗肿瘤治疗)为自变量进行回归分析(表 2)以明确异质性来源。结果表明研究阈值、入组前是否接受治疗均为异质性来源。

依据研究阈值和是否治疗对肺癌的诊断价值进行亚组分析(表 3)。亚组 1: 研究阈值 > 82 ng/mL 且实验组接受治疗,敏感度、特异度、诊断优势比和曲线下面积分别为 0.59、0.87、13.06、0.828。亚组 2: 研究阈值 < 82 ng/mL 且实验组接受治疗,敏感度、特异度、诊断优势比和曲线下面积分别为 0.74、0.67、5.17、0.716。亚组 3: 研究阈值 > 82 ng/mL 且实验组未接受治疗,敏感度、特异度、诊断优势比和曲线下面积分别为 0.79、0.81、0.921、34.89。亚组 4: 研究阈值 < 82 ng/mL 且实验组未接受治疗,敏感度、特异度、诊断优势比和曲线下面积分别为 0.72、0.79、11.30、0.8036。



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
CHEN YJ 2022	+	+	+	+	+	+	+
CUI CL 2023	+	?	+	+	+	+	+
DONG L 2017	+	?	+	+	+	+	+
DONG XY 2022	?	?	+	+	+	+	+
FAN W 2023	+	+	+	+	+	+	+
GAO M 2020	+	+	+	+	+	+	+
JIANG Q 2016	+	?	+	+	+	+	+
JIANG Y 2018	?	+	+	+	+	+	+
SHI YK 2014	+	+	+	+	+	+	+
SUN Y 2017	+	+	+	+	+	+	+
WANG X 2020	+	+	+	+	+	+	+
WANG YQ 2021	+	+	+	+	+	+	+
YUAN ZM 2022	+	+	+	+	+	+	+
ZHANG 2015	+	+	+	+	+	+	+
ZHANG CH 2019	+	?	+	+	+	+	+
ZHANG MC 2018	+	+	+	+	+	+	+
ZHANG S 2015	+	+	+	+	+	+	+
ZHOU WW 2021	+	+	+	+	+	+	+

Figure 2. Methodology and quality assessment of included studies

图 2. 纳入研究的方法学与质量评价

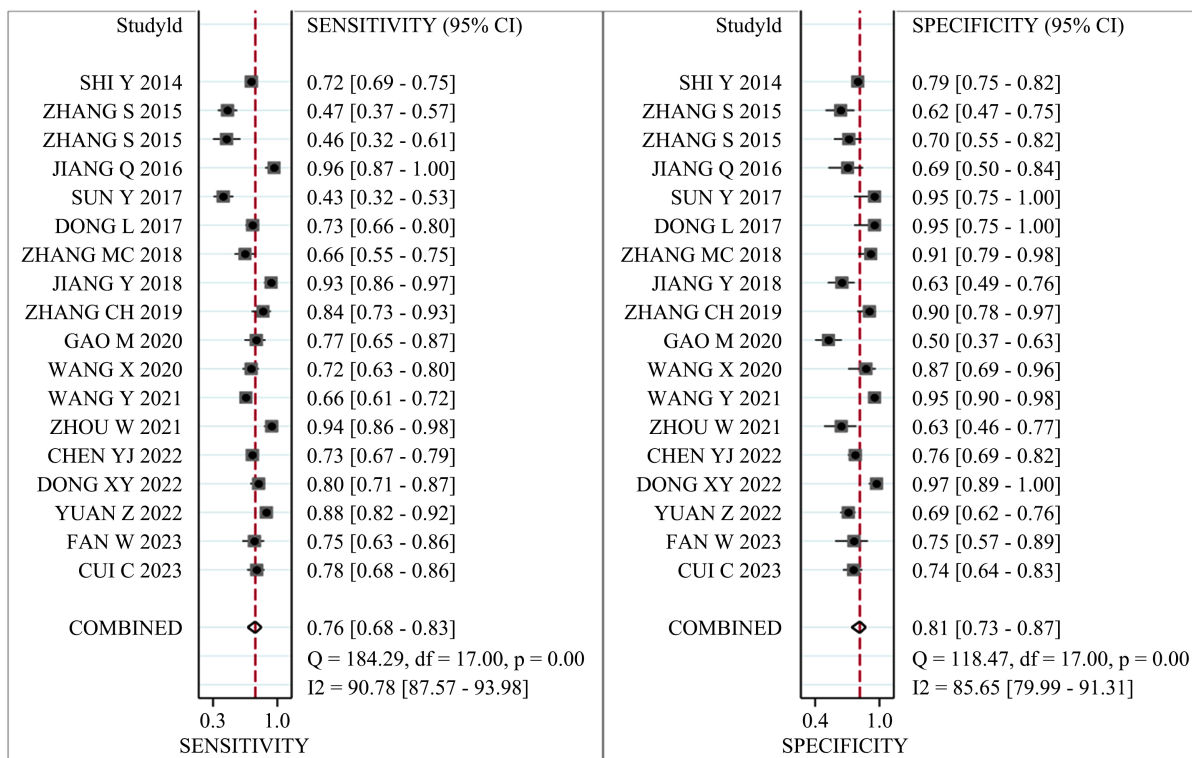


Figure 3. Forest plot of sensitivity and specificity  
图 3. 敏感度和特异度森林图

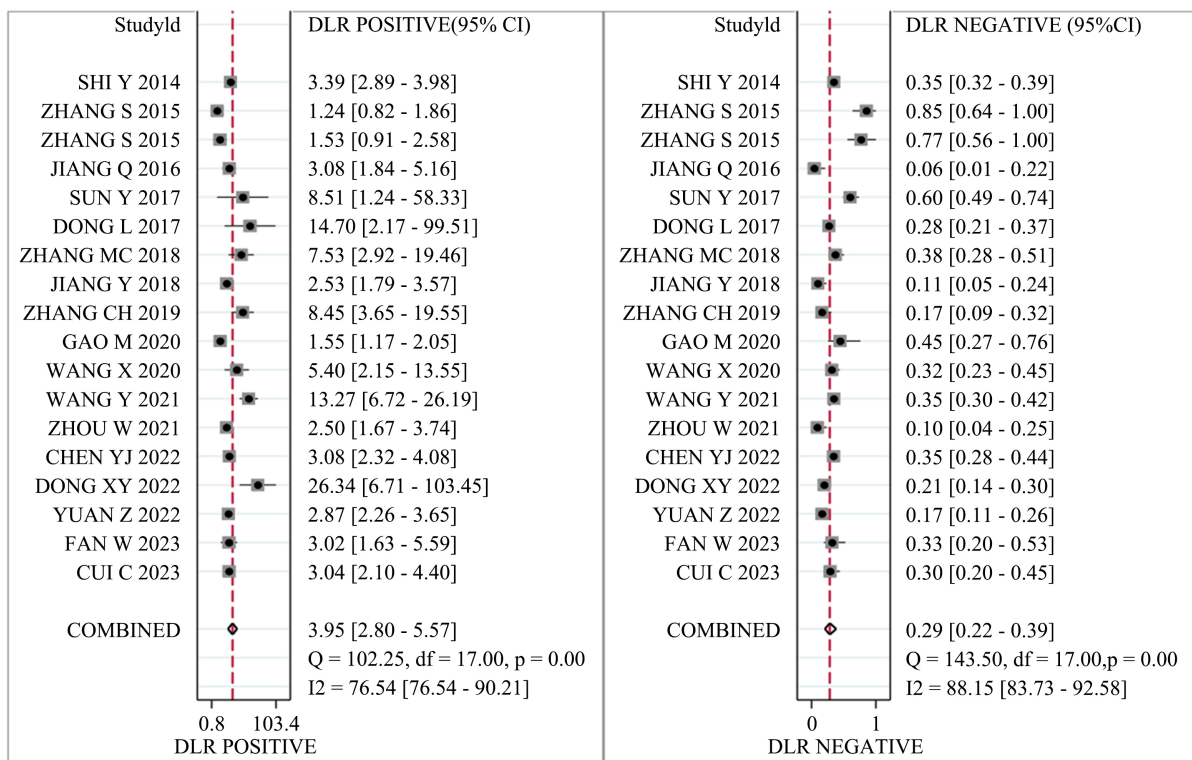


Figure 4. Forest plot of positive likelihood ratio and negative likelihood ratio  
图 4. 阳性预测值和阴性预测值的森林图

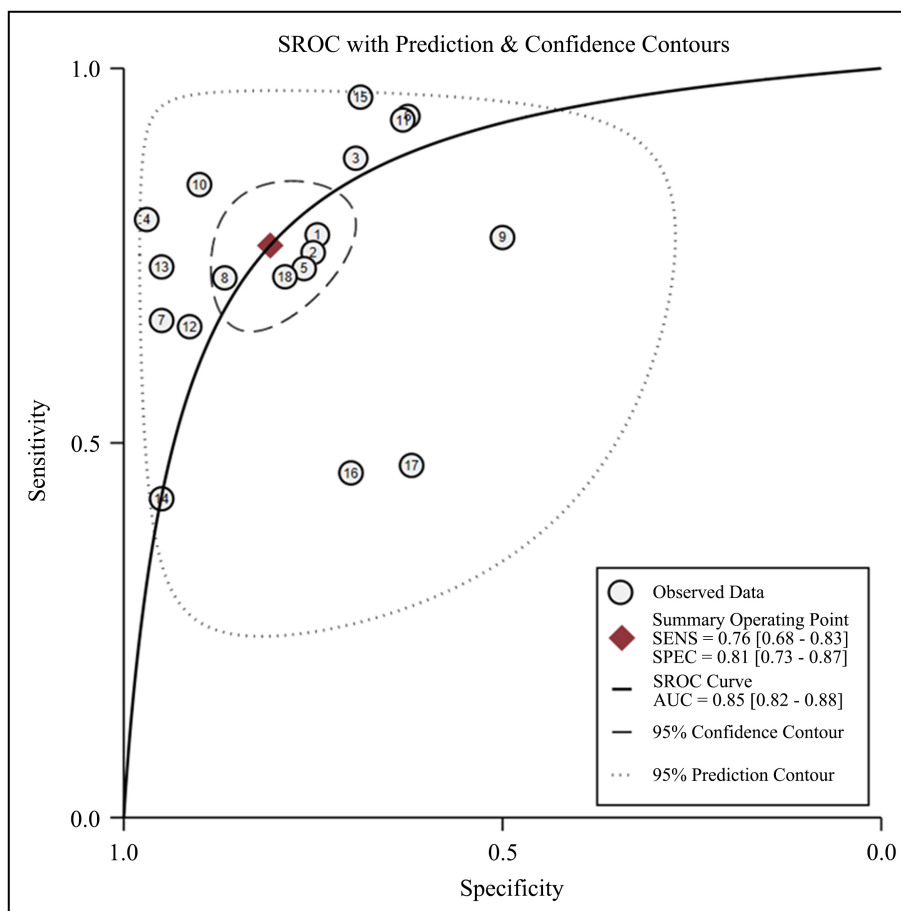


Figure 5. SROC curve of eligible studies

图 5. 纳入研究的 SROC 曲线

Table 2. Regression analysis of sensitivity and specificity

表 2. 敏感度与特异度的回归分析

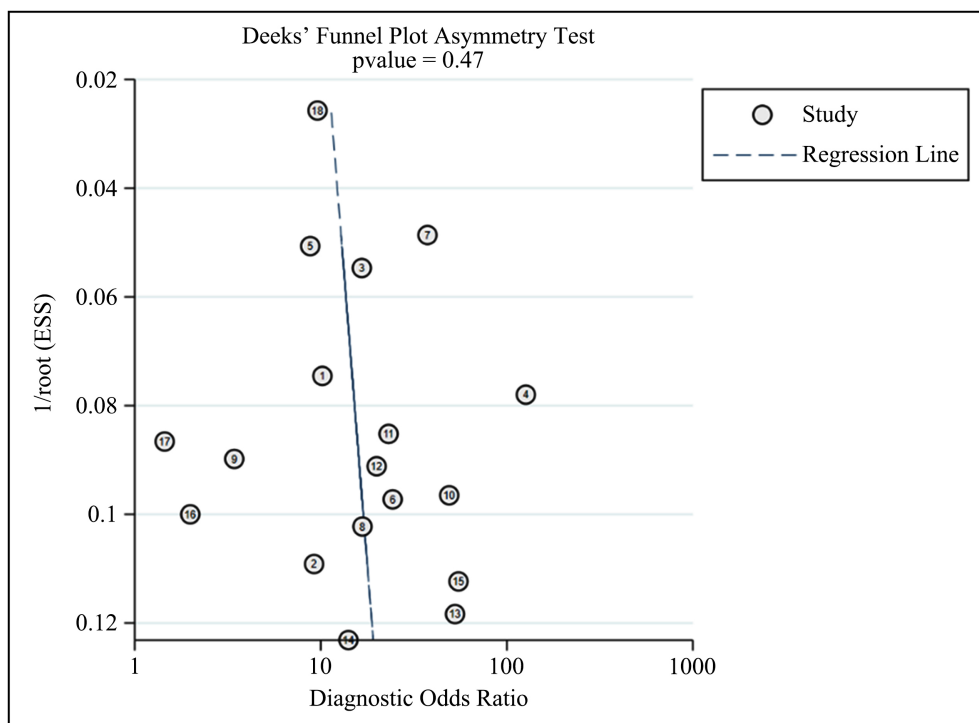
Index	Category	Number	Sensitivity	p1	Specificity	p2
Nosology	Yes	4	0.82 [0.69 - 0.95]	0.5	0.78 [0.62 - 0.94]	0.13
	No	14	0.75 [0.66 - 0.83]	.	0.81 [0.74 - 0.89]	.
Sample size	Yes	14	0.79 [0.71 - 0.86]	0.92	0.80 [0.72 - 0.88]	0.17
	No	4	0.66 [0.48 - 0.84]	.	0.82 [0.68 - 0.97]	.
Threshold	Yes	9	0.74 [0.63 - 0.85]	0.03	0.75 [0.64 - 0.85]	0
	No	9	0.79 [0.69 - 0.89]	.	0.86 [0.79 - 0.94]	.
Sample type	Yes	10	0.82 [0.74 - 0.89]	0.63	0.84 [0.76 - 0.92]	0.37
	No	8	0.68 [0.56 - 0.80]	.	0.75 [0.64 - 0.87]	.
Treat or not	Yes	7	0.69 [0.56 - 0.82]	0.01	0.77 [0.65 - 0.89]	0.03
	No	11	0.80 [0.72 - 0.88]	.	0.83 [0.75 - 0.90]	.

**Table 3.** HSP90 $\alpha$  subgroup analysis results of lung cancer diagnosis  
**表 3.** HSP90 $\alpha$  对肺癌诊断的亚组分析结果

Group	SEN (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	SPE (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)	DOR (95% CI)	AUC (95% CI)
Group1	0.59 (0.53~0.65)	89.50%	0.87 (0.78~0.93)	64.30%	4.78 (2.22~10.27)	0.43 (0.27~0.69)	13.06 (6.51~26.21)	0.828
Group 2	0.74 (0.70~0.78)	96.80%	0.67 (0.62~0.72)	0%	1.99 (1.33~2.97)	0.35 (0.13~0.93)	5.71 (1.40~23.26)	0.716
Group 3	0.79 (0.76~0.82)	85.30%	0.81 (0.76~0.84)	85.06%	4.69 (2.72~8.08)	0.21 (0.15~0.31)	34.89 (12.91~94.29)	0.921
Group 4	0.72 (0.69~0.74)	43.90%	0.79 (0.77~0.82)	93.40%	3.79 (2.14~6.70)	0.35 (0.32~0.38)	11.30 (5.92~21.57)	0.8036

### 3.5. 发表偏倚与敏感性分析

本研究采用 Deek 漏斗图进行发表偏倚检测, 结果显示  $P = 0.47$ , 说明纳入研究的发表偏倚可能性较小(图 6)。通过对纳入文献逐一删除后进行敏感性分析结果显示, 合并的 DOR 值均无较明显变化, 表明本研究结果具有良好的稳定性。



**Figure 6.** Funnel plot of eligible studies  
**图 6.** 纳入研究漏斗图

### 3.6. 临床应用价值

绘制 Fagan 列线图, 设定验前概率为 50%, 辅以检测 HSP90 $\alpha$  活性。当检测 HSP90 $\alpha$  为阳性时, 诊断为肺癌的概率为 80%; 当检测 HSP90 $\alpha$  为阴性时, 诊断为肺癌的概率为 23% (图 7)。

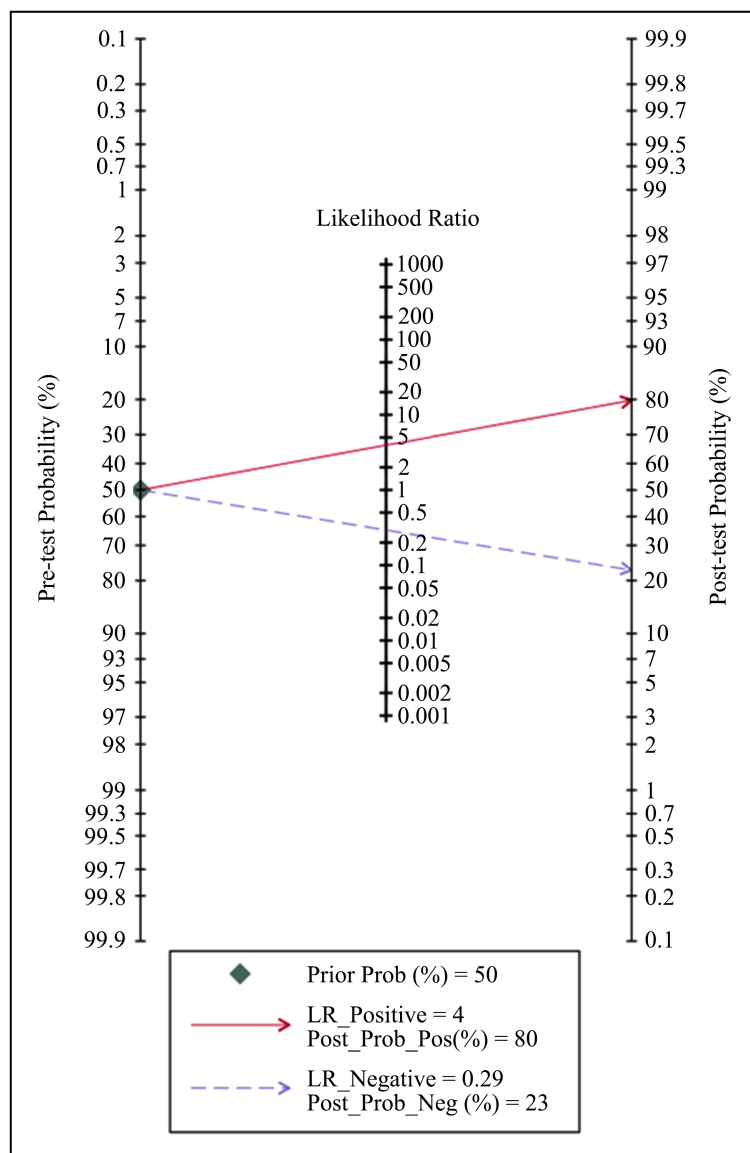


Figure 7. Fagan nomogram of eligible studies

图 7. 纳入研究 Fagan 列线图

#### 4. 讨论

热休克蛋白是机体在热、氧化应激或抗癌药物等生理或环境的应激情况下产生的一组蛋白质，参与蛋白酶体介导的蛋白质降解、促进细胞对误叠/聚集的蛋白质反应，以确保应激引起的损伤不会触发细胞凋亡[26]。热休克蛋白 90 $\alpha$  是 HSP90AA1 [27] 基因编码的一种同源的亚型分子伴侣蛋白，与人体的正常细胞相比，HSP90 $\alpha$  在肿瘤细胞中的表达明显高于正常细胞。Cheng 等[28]证明了 HSP90 $\alpha$  主要存在于细胞质中，可由肿瘤细胞分泌。之前的大部分研究都主要探讨其在细胞内的功能。近些年，越来越多的学者开始关注 HSP90 $\alpha$  持续分泌至细胞外，并在细胞外发挥重要功能的现象，而这些现象主要发生于实体肿瘤细胞[29] [30] [31]。胞外 HSP90 $\alpha$  作用于肿瘤细胞可促进肿瘤的血管生成并参与肿瘤转移[32]。胞外 HSP90 $\alpha$  是热休克蛋白家族中唯一可在外周血中出现的亚型，这一特点使其检测方法变的更简便，利于临床应用。



本 Meta 分析结果显示: HSP90 $\alpha$  诊断肺癌合并的敏感度(SEN)为 0.76, 合并特异性(SPE)为 0.81, 合并阳性似然比(+LR)为 3.98, 合并阴性似然比(-LR)为 0.29, 合并诊断比值比(DOR)为 13; 这表明 HSP90 $\alpha$  具有较好的灵敏度和特异性, 其中, 特异度高于敏感度, 提示在排除假阳性人群方面具有良好的临床价值。统计学认为, ROC 曲线是评价诊断试验准确性的重要指标, 若曲线下面积 > 0.9 说明诊断试验的准确性相当高, 我们的 Meta 分析显示 SROC 曲线下面积 AUC 为 0.85; 该结果提示 HSP90 $\alpha$  对肺癌的诊断具有较好的价值。国内学者 Wang 等[14]的研究报告提出血清 HSP90 $\alpha$  水平可作为肺癌及其亚型诊断的可靠生物标志物, 且其对预测肺癌放化疗和术后复发具有一定的价值。另有最新研究表明肺癌患者中疾病进展组 HSP90 $\alpha$  水平明显高于疾病稳定组和部分缓解组, 这提示热休克蛋白 90 $\alpha$  可能用于监测肺癌患者的治疗反应[33]。

我们发现纳入的文献存在一定的异质性; 为明确异质性的来源, 我们对各文献相关数据进行了分析。我们发现研究阈值、实验组人群、样本类型、样本数量、是否治疗等因素或可能与异质性的发生有关。遂将以上变量进行 Meta 回归分析, 结果显示研究阈值与是否治疗均为异质性来源。尽管其异质性一定程度上影响 Meta 分析的稳定性, 但是均为单个不同研究中心之间难以避免之因素, 通过 Meta 回归分析, 我们发现这 2 个因素的变化并没有改变本 Meta 分析的综合统计效应, 因此, 我们认为这些异质性对本 Meta 分析的结论影响不大。

我们还对研究阈值和是否治疗等因素进行亚组分析, 以期进一步确定 HSP90 $\alpha$  的临床价值, 根据研究阈值 > 82 ng/mL 或 < 82 ng/mL、实验组接受治疗或不接受治疗分为 4 组亚组。结果表明诊断阈值 > 82 ng/mL 是其用于鉴别肺癌的适宜的临界值(最大限度考虑到敏感性和特异性), 其值越高, 肺癌的可能性越高。另外, 肺癌患者检测前未接受抗癌治疗(放化疗), HSP90 $\alpha$  的诊断价值要高于接受过治疗的患者。此外, 临床应用价值分析显示, 检测 HSP90 $\alpha$  为阳性时, 诊断肺癌的符合率为 80%, 表明 HSP90 $\alpha$  诊断肺癌具有良好的准确性。这些结果说明血液中 HSP90 $\alpha$  的检测可以用于肺癌临床的诊断, 且具有较高的准确性。国内学者罗永章等[34]首次报道 HSP90 $\alpha$  血浆水平与临床癌症患者肿瘤的恶性程度呈正相关。且该团队自主研发的 HSP90 $\alpha$  试剂盒已通过临床实验验证并于 2013 年上市, 首次证明了 HSP90 $\alpha$  可作为全新的肿瘤标志物应用于临床。进一步肯定了 HSP90 $\alpha$  应用于诊断肺癌的临床价值。国外学者 Gomez-Casal R 等[35]的研究证实了 Hsp90 抑制剂和常规光子辐射的联合治疗比单独辐射更有效的抑制肿瘤生长, 而且可能有助于减少放疗后肺癌的复发。更加强调了 HSP90 在临床的应用价值。

本 Meta 分析给予我们一些提示: 1) 目前, 相关的研究全来自中国, 可能会导致人种之间差异; 2) 各研究之间实验组与对照组样本比例大小具有差异性; 3) 各研究采集标本前患者的治疗状态(治疗与未治疗)有不同; 4) 各研究纳入的肺癌患者未进行不同病理组织学之间的比较, 无法确定其在不同病理类型肺癌当中的诊断价值。

## 5. 结论

血液标本中 HSP90 $\alpha$  的检测对肺癌的临床诊断具有一定的参考价值, 可作为辅助诊断肺癌的生物学标志物。进一步深入研究 HSP90 $\alpha$  与肺癌的内在关系对于深刻理解肺癌的发生与发展具有重要意义。

## 基金项目

陕西省科技计划(面上)项目(No. 2021JM-491); 西安市科技计划项目(No. 20YXYJ0001-8)。

## 参考文献

- [1] Bade, B.C. and Dela, C.C. (2020) Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medi-*

- cine*, **41**, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- [2] 余滢, 金艺林, 罗心一, 等. 基于肺癌 CT 建立淋巴结转移的诺莫图预测模型研究[J]. 中国医疗设备, 2020, 35(5): 92-95.
- [3] 《中国肿瘤临床》文章推荐: 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(5): 253.
- [4] Narayanan, S., Beckham, S.A., Davies, J.K., *et al.* (2014) Purification and Biochemical Characterization of DnaK and Its Transcriptional Activator RpoH from *Neisseria gonorrhoeae*. *Molecular Biology Reports*, **41**, 7945-7953. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3689-1>
- [5] Kang-Seo, P., Bora, O., Mi-Hee, L., *et al.* (2016) The HSP90 Inhibitor, NVP-AUY922, Sensitizes KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer with Intrinsic Resistance to MEK Inhibitor, Trametinib. *Cancer Letters*, **372**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.015>
- [6] Liu, Y.M., Tu, H.J., Wu, C.H., Lai, M.J., *et al.* (2021) Ring-Opening of Five-Membered Heterocycles Conjugated 4-Isopropylresorcinol Scaffold-Based Benzamides as HSP90 Inhibitors Suppressing Tumor Growth *in Vitro* and *in Vivo*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **219**, Article 113428. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113428>
- [7] Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., *et al.* (2011) QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*, **155**, 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- [8] 崔翠莲, 赵迁楠. 肿瘤异常蛋白、热休克蛋白 90 $\alpha$  联合血清肿瘤标志物检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2023, 21(9): 982-984.
- [9] 樊炜, 马玲, 闫文慧, 等. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在非小细胞肺癌患者血浆中的表达及应用价值[J]. 医学信息, 2023, 36(2): 107-110.
- [10] Yuan, Z., Wang, L., Hong, S., *et al.* (2022) Diagnostic Value of HSP90 $\alpha$  and Related Markers in Lung Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24462. <https://doi.org/10.1002/jcla.24462>
- [11] 董晓玉, 钟涛, 叶文滋, 等. 血清 HSP90 $\alpha$  和癌组织基因 HSP90AA1 在肺癌中的高表达及预后价值[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(7): 1034-1040.
- [12] 陈樱君, 劳可干, 赖天凤. 外周血 HSP90 $\alpha$ 、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.
- [13] Zhou, W., Yang, Y., Wang, Z., *et al.* (2021) Impact of HSP90 $\alpha$ , CEA, NSE, SCC, and CYFRA21-1 on Lung Cancer Patients. *Journal of Healthcare Engineering*, **2021**, Article ID: 6929971. <https://doi.org/10.1155/2021/6929971>
- [14] Wang, Y., Seyed, B.S., Yang, Y., *et al.* (2021) Value of HSP90 $\alpha$  in Lung Cancer Diagnosis and Recurrence Prediction: A Cohort Study. *Oncology Research and Treatment*, **44**, 583-589. <https://doi.org/10.1159/000519277>
- [15] 王席, 陶芳, 胡开明. 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  定量检测在肺癌患者中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1227-1230.
- [16] 高敏, 刘若男, 柯张延, 等. TAP、Hsp90 $\alpha$  联合肺癌肿瘤标志物对小细胞肺癌诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 88-92.
- [17] 张翠红, 夏云亚, 胡佩, 等. 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 $\alpha$  检测肺癌的诊断价值及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 987-990.
- [18] 姜源, 舒静, 陈敏. 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  在肺癌中表达及临床价值[J]. 重庆医学, 2018, 47(35): 4500-4503.
- [19] 张茂川, 张敬, 谢瑞玉. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在非小细胞肺癌患者血浆中的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(9): 993-995.
- [20] 董莉, 张保平, 冯新平, 等. 血浆 HSP90 $\alpha$  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.
- [21] 孙英, 李林, 贺子琮, 等. 肺癌患者血液中 Hsp90 $\alpha$  的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1737-1739.
- [22] 江倩, 金蒙蒙, 黄锐, 等. 肺癌患者血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(13): 2129-2132.
- [23] Zhang, S., Zhao, Y.F., Zhang, M.Z., *et al.* (2017) The Diagnostic Value of Tumor Markers in Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Peripheral Pulmonary Carcinoma. *The Clinical Respiratory Journal*, **11**, 481-488. <https://doi.org/10.1111/crj.12362>
- [24] 张实, 张明周, 吴学玲. 支气管肺泡灌洗液 4 种新型肿瘤标志物检测对周围型肺癌的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(3): 206-211.

- 
- [25] Shi, Y.K., Liu, X.Q., Lou, J.T., *et al.* (2014) Plasma Levels of Heat Shock Protein 90 Alpha Associated with Lung Cancer Development and Treatment Responses. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6016-6022. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0174>
- [26] Bonniaud, P., Bellaye, P.S., Burgy, O., *et al.* (2017) Heat Shock Protein: A Hot Topic in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **49**, Article 1602152. <https://doi.org/10.1183/13993003.02152-2016>
- [27] Zuehlke, A.D., Beebe, K., Neckers, L., *et al.* (2015) Regulation and Function of the Human HSP90AA1 Gene. *Gene*, **570**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.018>
- [28] Cheng, C.F., Sahu, D., Tsen, F., *et al.* (2011) A Fragment of Secreted Hsp90 $\alpha$  Carries Properties That Enable It to Accelerate Effectively Both Acute and Diabetic Wound Healing in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 4348-4361. <https://doi.org/10.1172/JCI46475>
- [29] Erkeller-Yuksel, F.M., Isenberg, D.A., Dhillon, V.B., *et al.* (1992) Surface Expression of Heat Shock Protein 90 by Blood Mononuclear Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, **5**, 803-814. [https://doi.org/10.1016/0896-8411\(92\)90194-U](https://doi.org/10.1016/0896-8411(92)90194-U)
- [30] Eustace, B.K., Sakurai, T., Stewart, J.K., *et al.* (2004) Functional Proteomic Screens Reveal an Essential Extracellular Role for hsp90 $\alpha$  in Cancer Cell Invasiveness. *Nature Cell Biology*, **6**, 507-514. <https://doi.org/10.1038/ncb1131>
- [31] Sahu, D., Zhao, Z., Tsen, F., *et al.* (2012) A Potentially Common Peptide Target in Secreted Heat Shock Protein-90 $\alpha$  for Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ -Positive Tumors. *Molecular Biology of the Cell*, **23**, 602-613. <https://doi.org/10.1091/mbc.e11-06-0575>
- [32] Song, X., Wang, X., Zhuo, W., *et al.* (2010) The Regulatory Mechanism of Extracellular Hsp90 $\alpha$  on Matrix Metalloproteinase-2 Processing and Tumor Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 40039-40049. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.181941>
- [33] Wang, M., Jiang, Z. and Liu, R. (2022) The Diagnostic Value of Hsp90 $\alpha$  in Monitoring Treatment Responses in Lung Cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **52**, 747-753. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5369>
- [34] Wang, X., Song, X., Zhuo, W., *et al.* (2009) The Regulatory Mechanism of Hsp90 $\alpha$  Secretion and Its Function in Tumor Malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 21288-21293. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908151106>
- [35] Gomez-Casal, R., Epeerly, M.W., Wang, H., *et al.* (2015) Radioresistant Human Lung Adenocarcinoma Cells That Survived Multiple Fractions of Ionizing Radiation Are Sensitive to HSP90 Inhibition. *Oncotarget*, **6**, 44306-44322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6248>