

• 论 著 •

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*

阿布都沙拉木·阿布都热衣木¹, 杨 静¹, 艾力·赛丁^{2 Δ}

(1. 新疆医科大学附属中医医院老年病科, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院乳腺、甲状腺一科, 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 分析血管生成素-2(Ang-2)、热休克蛋白-90 α (HSP90 α)与老年非小细胞肺癌患者血清中表达情况,及其与 TNM 分期的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月间新疆医科大学附属中医医院收治的 40 例老年非小细胞肺癌患者及 40 例体检健康者作为研究对象。检测受试者血清中 Ang-2、HSP90 α 水平,并分析其与患者 TNM 分期相关性。**结果** 观察组患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤 TNM I ~ II 期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平显著低于 III 及 IV 期,差异有统计学意义($P<0.05$);TNM III 期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平显著低于 IV 期,差异有统计学意义($P<0.05$);TNM 分期与患者血清中 HSP90 α 水平呈正相关($r=0.425, P<0.05$),TNM 分期与患者血清中 Ang 水平呈正相关($r=0.525, P<0.05$)。**结论** Ang-2 及 HSP90 α 水平在老年非小细胞肺癌患者血清中呈显著高表达状态,且其表达水平与 TNM 分期呈正相关。

关键词:血管生成素-2; 热休克蛋白-90 α ; 非小细胞肺癌; 肿瘤分期系统

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2344-03

Expression of Ang-2 and HSP90 α in serum of patients with non-small cell lung cancer and its correlation with TNM staging*

Abudoushalamu Abudoureyimu¹, YANG Jing¹, Aili Saiding^{2 Δ}

(1. Department of Geriatrics, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. First department of Breast and Thyroid, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract: **Objective** The expression of Ang-2 and HSP90 α in serum of patients with non-small cell lung cancer and their correlation with TNM staging were analyzed. **Methods** From January 2015 to June 2016, 40 patients with elderly non-small cell lung cancer and 40 healthy persons were selected as the study subjects. The serum levels of Ang-2 and HSP90 alpha in the subjects were examined and their correlation with the TNM stage of the patients was analyzed. **Results** Observation of Ang-2 and HSP90 α levels in the serum of the patients group were significantly higher than the control group, and the difference was statistical significance ($P<0.05$); Serum Ang-2 and HSP90 α levels TNM I - II patients were significantly lower than that of stage III and IV, the difference was statistical significance ($P<0.05$); Serum Ang-2 and HSP90 α levels in TNM III patients was significantly lower than those in stage III and IV, the difference was statistical significance ($P<0.05$); TNM staging was positively correlated with the levels of HSP90 α in serum, and statistical significance ($r=0.425, P<0.05$), TNM stage had a remarkably positive correlation with the level of Ang in serum ($r=0.525, P<0.05$). **Conclusion** The levels of Ang-2 and HSP90 α were significantly higher in the serum of elderly patients with non-small cell lung cancer, and the expression level was positively correlated with TNM stage.

Key words: Ang-2; HSP90 α ; non-small cell lung cancer; TNM staging

肺癌是现阶段病死率及发病率最高的临床恶性肿瘤之一,其中约 80% 左右患者为非小细胞肺癌^[1]。有研究指出,非小细胞肺癌极易出现脑、肝脏、肾上腺、骨转移,也是目前导致患者死亡的主要原因,而新生血管生成则是肿瘤细胞向远处转移的关键性因素之一^[2]。热休克蛋白-90 α (HSP90 α)作为热休克蛋白家族的一员,细胞外 HSP90 α 一方面具有与细胞质内 HSP90 α 同样的分子伴侣功能,另一方面促进肿瘤细胞浸润和迁移^[3]。有研究指出,血管内皮生长因子与血管的生成密切相关,而血管生成素-2(Ang-2)与血管内皮生长因子(VEGF)相互协调相互作用,共同刺激肿瘤血管生成^[4]。Ang-2、HSP90 α

均与肺癌发生、发展有着密切的联系^[5]。因而笔者对新疆医科大学附属中医医院收治的老年非小细胞肺癌患者作为研究对象,分析 Ang-2、HSP90 α 与老年非小细胞肺癌患者血清中表达情况及其与 TNM 分期的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经新疆医科大学附属中医医院伦理委员会批准,选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月间本院收治的 40 例老年非小细胞肺癌患者作为观察组,并同期选取 40 例体检健康者作为对照组,观察组男 21 例,女 19 例,年龄 60~85 岁,平均(69.84 $\pm$ 2.03)岁,病程 0.5~4 年,平均(2.08 $\pm$ 0.54)年,对照

* 基金项目:新疆维吾尔自治区中医民族医药管理局(2016-04-03)。

作者简介:阿布都沙拉木·阿布都热衣木,男,主治医师,主要从事老年消化、心血管、呼吸系统及肿瘤性疾病的诊断及治疗研究。

Δ 通信作者, E-mail:1443197741@qq.com。

组男 20 例,女 20 例,年龄 60~89 岁,平均(70.83±1.89)岁,两组性别、年龄一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),参与本研究的患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 入组标准 参与本研究所有患者均符合如下标准:(1)患者临床症状符合《原发性肺癌诊断标准》^[6];(2)年龄不低于 60 岁;(3)病理学检查诊断为非小细胞肺癌;(4)临床资料完整;

(5)对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 若患者符合如下任一标准则将其排除本研究:(1)患者存精神疾病;(2)存心、肾、脑、肝等重要脏器疾病;(3)合并其他肺部疾病;(4)合并恶性肿瘤疾病;(5)主动申请退出本研究。

1.4 方法 本组研究中在受试者入组后采集空腹静脉血 5 mL,使用 Thermo 离心机离心 10 min,收集血清,后使用 ELISA 法检测血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平。所用 Ang-2 ELISA 试剂盒购买自 Abcam 公司,HSP90 α ELISA 试剂盒购买自晶美生物技术有限公司,操作均严格遵照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 本组研究使用 SPSS19.0 处理原始数据,使用 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,使用百分率表示计数资料,采用 t 检验及卡方检验分析组间数据差异, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 检测结果 本组研究结果显示,观察组患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平均明显高于对照组,差异存统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组受试者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 检测结果(pg/mL)

组别	<i>n</i>	Ang-2	HSP90 α
观察组	40	2 451.83±627.48	389.48±79.38
对照组	40	1 021.73±201.83	62.38±13.98
<i>t</i>		13.722	25.666
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同 TNM 分期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平 本组研究结果显示,TNM I~II 期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平显著低于 III 期及 IV 期,差异存统计学意义($P<0.05$),TNM III 期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平显著低于 IV 期,差异存统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同 TNM 分期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平(pg/mL)

TNM 分期	<i>n</i>	Ang-2	HSP90 α
I~II 期	13	1 638.49±579.18* Δ	317.94±65.03* Δ
III 期	21	2 103.48±693.57 Δ	395.38±88.49 Δ
IV 期	6	2 763.28±672.39	444.03±72.78

注:与 III 期比较,* $P<0.05$;与 IV 期比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.3 Ang-2 及 HSP90 α 水平与 TNM 分期关系 统计学结果显示,TNM 分期与患者血清中 HSP90 α 水平呈正相关($r=0.425,P<0.05$),TNM 分期与患者血清中 Ang 水平呈正相关($r=0.525,P<0.05$)。

3 讨 论

一般情况下,肺癌的发生与发展是由多途径、多因素共同作用的结果。有学者研究指出,在肺癌的侵袭与转移过程中,血管生成是重要的病理基础,因而在有效抑制肺癌血管生成时可作为治疗肺癌的有效策略^[7-8]。一般情况下,肺癌血管的生成是较为复杂的多步骤过程,包括降解毛细血管基底、内皮细胞增殖、形成血管芽等^[9]。在血管生成的每个步骤过程中,由多种因素共同调节,其中 Ang-2 及 HSP90 α 等诸多因素均可调节血管生成,起到十分重要的作用,且本研究发现非小细胞肺癌患者血中 Ang-2 及 HSP90 α 水平存明显异常,与前人研究结果相似^[10]。

HSP90 是重要的分子伴侣之一,在肿瘤组织中起到十分至关重要的作用,且其在肿瘤组织中的表达水平是正常组织的 2~10 倍,其中以 HSP90 α 的异常高表达为主^[11]。本研究结果显示,观察组非小细胞肺癌患者血中 HSP90 α 水平明显高于对照组健康者,与以往的研究结果相似^[12]。分析认为人体内多种蛋白,如蛋白激酶-B、缺氧诱导因子、人表皮生长因子受体等,均可与 HSP90 α 结合,进而参与细胞周期及信号转导的调控,因而 HSP90 α 的水平异常升高可能参与非小细胞肺癌的病理进展。有学者指出,肿瘤细胞内外均大量存储 HSP90 α ,并可有效激活血纤维蛋白溶酶,促进肿瘤细胞转移和浸润^[13]。

Ang-2 在与血管生成密切相关的重要细胞因子,可与络氨酸激酶受体结合,激活下游信号通路,促进血管生成。本组研究结果显示,观察组非小细胞肺癌患者血中 Ang-2 水平明显高于对照组,而在诸多恶性肿瘤患者体液、组织中均可见 Ang-2 水平显著升高,且 Ang-2 水平与血管生成因子的表达水平正相关,并与肿瘤恶性生物学行为及血管密度显著相关,因而 Ang-2 水平的异常升高导致非小细胞肺癌的侵袭性增强,导致肿瘤病变更易转移^[14]。Ang-2 与血管内受体结合后,导致支持细胞与内皮细胞解离,促进血管重构、刺激血管出芽、增加内皮细胞迁移^[15]。

本组研究结果显示,对不同 TNM 临床分期患者血中 Ang-2 及 HSP90 α 水平进行分析发现,临床 IV 期患者血清中 Ang-2 及 HSP90 α 水平显著高于临床 III、II 及 I 期,且血中 Ang-2 及 HSP90 α 水平与 TNM 临床分期密切相关。结果提示,在对非小细胞肺癌患者进行诊断时,可检测 Ang-2 及 HSP90 α 水平评估患者病情。此外,在治疗非小细胞肺癌时,除采用手术切除病灶后,应注重监测 Ang-2 及 HSP90 α 水平,评估患者手术治疗。在治疗过程中可考虑调控患者 Ang-2 及 HSP90 α 水平,提高治疗效果及预后质量。

综上所述,Ang-2 及 HSP90 α 水平在老年非小细胞肺癌患者血清中呈显著高表达状态,且其表达水平与 TNM 分期呈明显正相关关系,提示在临床中可通过监测 Ang-2 及 HSP90 α 水平评估患者病情变化。但本研究临床样本量较少,且本院收治的其他病理类型的肺癌患者例数也较少,有待于后续研究中扩大临床样本量,交叉分析多种肺癌的相关性。

参考文献

[1] Ren F,Ding H,Huang S,et al. Expression and clinico-pathological significance of miR-193a-3p and its potential target astrocyte elevated gene-1 in non-small lung cancer tissues[J]. Cancer Cell Inter,2015,15(1):80.

- [2] Chen X, Wang X, He H, et al. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen enhances clinical prediction of non-small cell lung cancer[J]. Plos One, 2015, 10(5):126276.
- [3] 付宝红, 关玲, 付占昭, 等. 老年非小细胞肺癌患者血清 VEGF、IL-8 水平与放疗疗效的相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(7):1005-1007.
- [4] Kim JS, Kim ES, Liu D, et al. Activation of insulin-like growth factor 1 receptor in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(18):16746-16756.
- [5] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and CT morphologic features for recurrence in pathological stage IA non-small cell lung cancer[J]. Medicine, 2015, 94(3):434.
- [6] 赫捷. 关于《原发性肺癌诊断标准》的几点说明和体会[J]. 中国卫生标准管理, 2010, 10(4):31-32.
- [7] Yongfu XU, Han H, Zhang F, et al. Lesion human leukocyte antigen-F expression is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncology Letters, 2015, 9(1):300-304.
- [8] Yi Z, Xu X, Meng Z, et al. MicroRNA-663a is downregulated in non-small cell lung cancer and inhibits proliferation and invasion by targeting JunD[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):1-10.
- [9] 王文杰. 促血管生成素-2 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(9):703-706.
- [10] Colbert LE, Fisher SB, Balci S, et al. High nuclear hypoxia-inducible factor 1 alpha expression is a predictor of distant recurrence in patients with resected pancreatic adenocarcinoma[J]. Inter J Rad Onco Biology Physics, 2015, 91(3):631-639.
- [11] Ju YT, Kwag SJ, Park HJ, et al. Decreased expression of heat shock protein 20 in colorectal cancer and its implication in tumorigenesis[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(2):277-286.
- [12] 王居正, 冯征, 陈召, 等. 恶性胸水中雌激素和 NOK 的表达与非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(13):2051-2054.
- [13] Niccolai E, Taddei A, Ricci F, et al. Intra-tumoral IFN- γ producing Th22 cells correlate with TNM staging and the worst outcomes in pancreatic cancer[J]. Clin Sci, 2015, 130(4):247.
- [14] 王锦阳, 黄文华, 李海滨, 等. 乙酰肝素酶、肝细胞生长因子和血管内皮生长因子在非小细胞肺癌组织中的表达及其相关性[J]. 解剖学杂志, 2016, 39(2):169-172.
- [15] Mokhles S, Nuytens JJ, Maat AP, et al. Survival and treatment of non-small cell lung cancer stage I - II treated surgically or with stereotactic body radiotherapy: patient and tumor-specific factors affect the prognosis[J]. Ann Surg Onco, 2015, 22(1):316-323.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-04-02)

(上接第 2343 页)

- 白 I、血浆脑钠肽联合心脏 Tei 指数评估窒息新生儿心肌损伤及心功能[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(14):1112-1114.
- [3] McCarthy FP, Doyle A, Khashan AS, et al. Altered maternal plasma glycogen phosphorylase isoenzyme BB as a biomarker for preeclampsia and small for gestational age[J]. Rep Sci, 2016, 23(6):1336-1342.
- [4] 魏继红, 柏金秀, 杨小巍, 等. 糖原磷酸化酶同工酶脑型及心脏型脂肪酸结合蛋白在新生儿心肌损害中的应用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(22):3711-3713.
- [5] 黎日保, 李彦甫. 合并心肌损伤的窒息新生儿血浆心肌营养素-1 及糖原磷酸化酶同工酶脑型的测定及临床意义[J]. 实用临床医学, 2014, 15(6):86-88.
- [6] 葛永红. 缺血修饰白蛋白和肌酸激酶同工酶在新生儿窒息心肌损伤早期诊断中的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21):3744-3745.
- [7] 中华医学会围产医学分会新生儿复苏学组. 新生儿窒息诊断的专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 20(1):3-6.
- [8] 刘淑芳, 虞人杰, 王俊怡, 等. 新生儿窒息后心肌损害的临床研究[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 19(4):279-284.
- [9] Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, et al. Heart Failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium[J]. Cir Res, 2014, 115(1):97-107.
- [10] Makker HK, Holgate ST. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients[J]. Frontiers in Oncology, 2014, 4(2):277.
- [11] Kahveci H, Tayman C, Laoglu F, et al. Serum ischemia-modified albumin in preterm babies with respiratory distress syndrome. [J]. Indian J Clin Bio, 2016, 31(1):1-5.
- [12] Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure[J]. Redox Rep Res, 2014, 19(3):118-123.
- [13] 姜浩. 61 例窒息新生儿心肌损害的临床诊断分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3):529-531.
- [14] 喻唯唯. GPBB、cTnI、HCY 在非 ST 段抬高急性冠脉综合征中的作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(19):2139-2141.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-04-16)