

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.013

❖ 临床研究 ❖

Hsp90 α 联合 TPA、CRP 检测在恶性肿瘤临床诊断中的意义

杜琴^{1,2,3}, 王强^{1,2,3}, 蔡艳娟¹, 杜娟¹, 张茂鑫¹, 郭晓兰^{1,2,3}

(川北医学院, 1. 附属医院检验科; 2. 医学检验系; 3. 转化医学研究中心, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨热休克蛋白 90 α (Hsp90 α) 联合组织多肽抗原 (TPA)、C 反应蛋白 (CRP) 检测在恶性肿瘤临床诊断中的意义。**方法:** 选取 74 例术后病理明确诊断为肺部和消化道恶性肿瘤的初治患者为肿瘤组, 另选取 48 例同期肺部和消化道炎症性疾病患者 (炎症组) 及 49 名健康体检者 (非炎症组) 为对照组。比较三组对象外周血 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 的表达水平; ROC 曲线分析 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 检测对恶性肿瘤的诊断效能。**结果:** 与非炎症患者相比, 恶性肿瘤患者的 Hsp90 α 、TPA 表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, Hsp90 α 、TPA 和 CRP 诊断恶性肿瘤的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.593、0.587、0.321; Hsp90 α 诊断的灵敏度最高可达 74.3%, 但特异性稍显不足, 仅为 40.2%。Hsp90 α 与 CRP 联合检测, AUC 可提高到 0.784, 灵敏度和特异性增加, 分别为 81.1% 和 61.9%; 增加检测 TPA, 并不能提高恶性肿瘤诊断的敏感度和检出率。Hsp90 α /CRP 与 TPA/CRP 诊断恶性肿瘤的 AUC 分别为 0.765、0.742, 灵敏度分别为 82.4% 和 89.2%, 但特异性稍降低, 分别为 58.8% 和 52.6%。**结论:** Hsp90 α 在恶性肿瘤的筛查方面较 TPA 更具优势, 但特异性稍显不足, 其联合 CRP 检测或进行 Hsp90 α 与 CRP 比值计算, 可有效提高诊断的敏感性和特异性, 提升对恶性肿瘤的诊断效能。

【关键词】 热休克蛋白 90 α ; 组织多肽抗原; C 反应蛋白; 联合检测; 恶性肿瘤; 诊断效能

【中图分类号】 R735 **【文献标志码】** A

Significance of combined detectin of Hsp90 α with TPA and CRP in the clinical diagnosis of malignant tumors

DU Qin^{1,2,3}, WANG Qiang^{1,2,3}, CAI Yan-juan¹, DU Juan¹, ZHANG Mao-xin¹, GUO Xiao-lan^{1,2,3}

(1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital; 2. College of Laboratory Medicine; 3. Center for Translational Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the significance of Hsp90 α combined with TPA and CRP in the clinical diagnosis of malignant tumors. **Methods:** 74 newly treated patients with lung and digestive tract malignant tumors confirmed by postoperative pathology were selected as the tumor group, and 48 patients with lung and digestive tract inflammatory diseases (inflammatory group) and 49 healthy people (non-inflammatory group) were selected as the control group. The expression levels of Hsp90 α , TPA and CRP in peripheral blood were compared. ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of Hsp90 α , TPA and CRP for malignant tumors. **Results:** The expression levels of Hsp90 α and TPA in tumor group was significantly higher than those in non-inflammation group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC were: Hsp90 α (0.593) > TPA (0.587) > CRP (0.321), the sensitivity of malignant tumor in Hsp90 α was 74.3%, but the specificity was slightly insufficient, only 40.2%. The combined detection of Hsp90 α with CRP, the AUC could be increased to 0.784, the sensitivity and specificity were increased to 81.1% and 61.9%, respectively. Increasing the detection of TPA does not improve the sensitivity and detection rate of malignant tumors. After calculating the ratio of Hsp90 α , TPA with CRP, the AUC was: Hsp90 α /CRP (0.765), TPA/CRP (0.742), the sensitivity were 82.4% and 89.2%, but the specificity was slightly reduced, 58.8% and 52.6%. **Conclusion:** Hsp90 α has high efficacy than TPA in the screening of malignant tumors, but its specificity is slightly insufficient. The combined detection of Hsp90 α and CRP or the calculation of the ratio of Hsp90 α to CRP can effectively improve its diagnostic sensitivity and specificity, so as to improve the diagnostic efficiency of malignant tumors.

【Key words】 Heat shock protein 90 α ; Tissue polypeptide antigen; C-reactive protein; Combined detection; Malignant tumor; Diagnostic efficacy

基金项目: 四川省南充市科技局市校合作基础研究项目 (19SXH0244); 南充市科技局 2020 年市级应用技术与开发资金项目 (20YFZJ0095)

作者简介: 杜琴 (1986 -), 女, 硕士, 主管技师。E-mail: youdqin@163.com

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的公共卫生问题之一,最新癌症报告显示,我国平均每分钟有 8.2 个人被确诊,且发病率和死亡率呈持续上升态势。肺癌和消化道肿瘤是我国主要的恶性肿瘤,临床上确诊主要依靠穿刺活检或胃肠镜等侵入性操作^[1],患者体感较差。随着技术的发展,肿瘤标志物在临床应用愈发广泛,组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen, TPA)作为一种广谱肿瘤筛查标志物^[2],在恶性肿瘤患者血清中具有较高检出率。有研究^[3-4]发现,恶性肿瘤在病理生理上与炎症组织相似,炎症组织损伤可能引起肿瘤的发生。因此,近年 C 反应蛋白(CRP)在诊断恶性肿瘤方面也逐渐受到重视。热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , Hsp90 α)是一类具有分子伴侣特性的蛋白,在肿瘤细胞增殖过程中通过保护客户蛋白参与肿瘤的多种行为,且能够帮助肿瘤生长、侵袭和转移^[5]。本研究旨在探讨 Hsp90 α 联合 TPA、C 反应蛋白 CRP 检测在恶性肿瘤临床诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2019 年 6 月川北医学院附属医院收治 74 例术后病理明确诊断的恶性肿瘤患者为肿瘤组,另选 48 例同期肺部及消化道炎症病变患者为炎症组,49 名健康体检者为非炎症组。肿瘤组中,男性 52 例,女性 22 例;年龄 44~81 岁,平均(62.42 \pm 9.45)岁;肺癌 28 例,食管癌 22 例,消化道肿瘤 19 例,其他肿瘤 5 例。炎症组中,男性 32 例,女性 16 例;年龄 36~83 岁,平均(66.42 \pm 13.92)岁。非炎症组中,男性 32 名,女性 17 名;年龄 39~85 岁,平均(62.00 \pm 12.43)岁。三组对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)经术后病理明确诊断为恶性肿瘤者;(2)初次确诊,既往未行手术、放化疗及靶向治疗者。排除标准:(1)存在意识及表达障碍者;(2)中途退出研究者。

1.2 方法

1.2.1 Hsp90 α 、TPA 及 CRP 检测 采集清晨空腹血 4 mL,3 500 rpm 离心 5 min,采用酶联免疫吸附法测定血浆中 Hsp90 α 浓度(烟台普罗吉生物科技发展有限公司,批号:201809002);化学发光法测定血清中 TPA 浓度(意大利索灵公司,批号:17845A);用速率散射比浊法测定血清中 CRP 浓度(贝克曼库尔特公司,批号:M909057)。

1.2.2 阳性判断标准 Hsp90 α 正常参考范围 0~82.06 ng/mL, Hsp90 α > 82.06 ng/mL 为阳性;TPA 正常参考范围 0~75 ng/mL, TPA > 75 ng/mL 为阳

性;CRP 正常参考范围 0~5 mg/mL, CRP > 5 mg/mL 为阳性^[6]。

1.3 观察指标

(1) Hsp90 α 、TPA 和 CRP 水平;(2) Hsp90 α 、TPA 和 CRP 单一检测和联合检测对恶性肿瘤的诊断效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以[M(Q₁, Q₃)]表示,采用 *t* 检验;诊断效能采用 ROC 曲线分析,曲线下面积(AUC)曲线下面积(AUC) > 0.75,提示诊断价值较高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 水平比较

肿瘤组 Hsp90 α 水平明显高于非炎症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组对象 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 水平比较[M(IQR)]

项目	肿瘤组(n=77)	炎症组(n=48)	非炎症组(n=49)
Hsp90 α (ng/mL)	158.81(120.59~254.99)*	188.36(112.17~331.43)	119.92(63.96~167.89)
TPA(U/L)	92.16(59.93~122.93)*	101.85(67.90~155.03)	62.02(33.41~88.54)
CRP(mg/L)	2.96(2.34~6.50)#	76.30(21.10~142.75)	2.35(1.80~7.74)

* $P < 0.001$,与非炎症组比较;# $P < 0.001$,与炎症组比较。

2.2 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 对炎症性疾病的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α 、TPA 和 CRP 的 AUC 分别为 0.608、0.617 和 0.924, CRP 对炎症性疾病的诊断效能最大。见图 1。

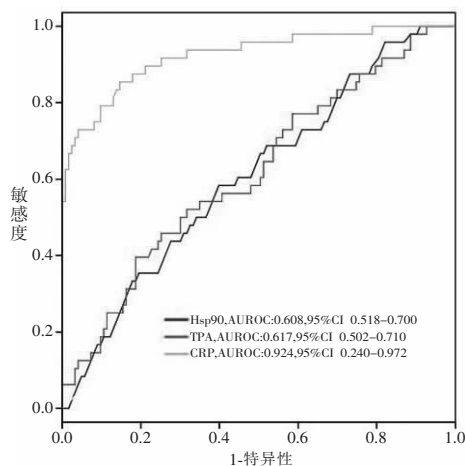


图 1 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 诊断炎症疾病的 ROC 曲线

2.3 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 对非炎症性疾病的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α 、TPA 和 CRP 的 AUC 分别为 0.707、0.711 和 0.560,均小于 0.75,表明健康人群外周血 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 浓度不高。见图 2。

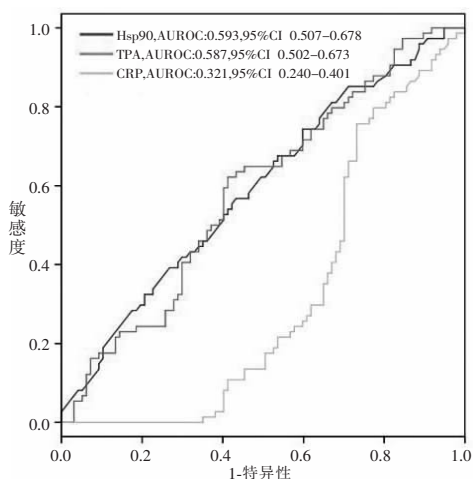


图 3 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

2.4 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 对恶性肿瘤的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α 、TPA 和 CRP 的 AUC 分别为 0.593、0.587 和 0.321, Hsp90 α 对恶性肿瘤的诊断效能相对较好, 但灵敏度和特异性不高, 分别仅为 62.2% 和 58.8%。见图 3 和表 2。

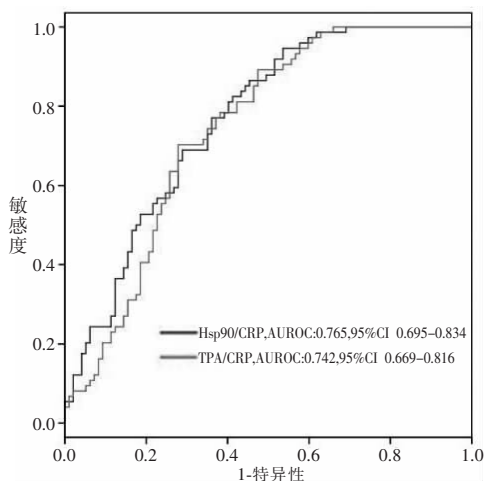


图 5 Hsp90 α 和 TPA 与 CRP 的比值诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

2.5 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 联合检测对恶性肿瘤的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α &TPA、Hsp90 α &CRP、TPA&CRP 和 Hsp90 α &TPA&CRP 的 AUC 分别为 0.593、0.784、0.679 和 0.784, Hsp90 α &CRP 联合检测能提高对恶性肿瘤的诊断效能; 而 TPA 的联合检测, 并不能提高恶性肿瘤的检出灵敏度和特异性。见图 4。

2.6 Hsp90 α 和 TPA 与 CRP 的比值对恶性肿瘤的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α /CRP、TPA/CRP 的 AUC 分别为 0.765 和 0.742, Hsp90 α 与 CRP 进行比值计算后, 灵敏性和特异度提高, 提高了对恶性

肿瘤的诊断效能。见图 5。

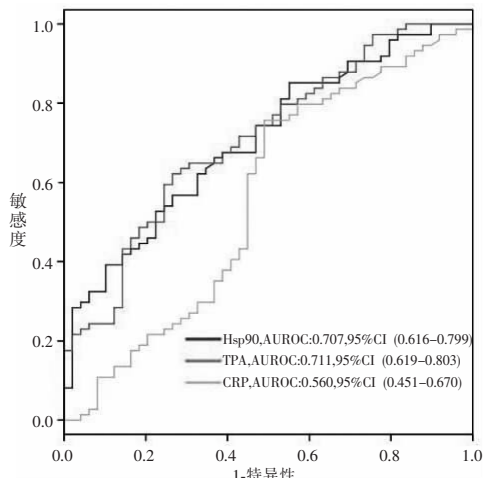


图 2 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 诊断非炎症疾病的 ROC 曲线

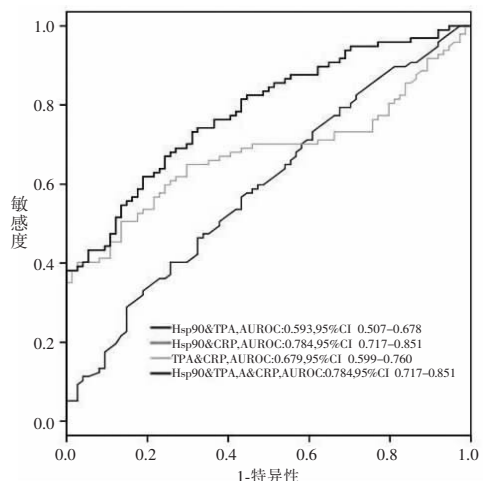


图 4 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 联合检测诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

2.7 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 单独和联合运用对恶性肿瘤的诊断效能

ROC 曲线分析显示, Hsp90 α 对恶性肿瘤的诊断方面较 TPA 稍具优势 (0.593 > 0.587), 灵敏度达 74.3%, 但特异性稍显不足, 仅为 40.2%; 其联合 CRP 检测或通过与 CRP 比值的计算后, 可明显提高对恶性肿瘤的诊断效能, 达到 0.784 或 0.765, 灵敏度和特异性亦增加。与 TPA 的联合检测, 对恶性肿瘤诊断效能无提高, 灵敏度和特异性亦无变化。见表 2。

表 2 Hsp90 α 、TPA 和 CRP 单独和联合运用对恶性肿瘤的诊断效能

项目	阈值	AUC 值	SEN (%)	SPC (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hsp90 α (ng/mL)	122.59	0.593	74.30	40.2	48.67	67.24
TPA (U/L)	83.70	0.587	62.20	58.8	53.49	67.06
CRP (mg/L)	12.70	0.321	86.50	50.50	57.14	83.05
Hsp90 α &TPA	NA	0.593	81.10	33.00	48.00	69.57
Hsp90 α &CRP	NA	0.784	81.10	61.90	61.86	81.08
TPA&CRP	NA	0.679	86.50	50.50	57.14	83.05
Hsp90 α &TPA&CRP	NA	0.784	81.10	61.90	61.86	81.08
Hsp90 α /CRP	14.87	0.765	82.40	58.8	60.40	81.43
TPA/CRP	7.03	0.742	89.20	52.6	58.93	86.44

3 讨论

近年来,恶性肿瘤的发病率逐年上升,多数患者发病早期无典型的临床不适症状或症状轻微,至初次就诊时就已经是晚期。因此,恶性肿瘤的死亡率居高不下,严重威胁着人类健康。自上世纪起,多种肿瘤标志物应用于恶性肿瘤的早期筛查和辅助诊断,但单一肿瘤标志物的检测灵敏度仍然较低,特异性不足,远低于临床预期。目前,更推荐采用肿瘤标志物的联合检测方法,以期提高恶性肿瘤的检出率,增加对恶性肿瘤的诊断特异性^[7]。

TPA 是一种广谱的肿瘤筛查标志物,与肿瘤细胞的 DNA 合成相关,在多种肿瘤患者体内均发现增高^[8],但有相当一部分非恶性肿瘤患者外周血 TPA 亦发现增高,阳性率约为 14% ~ 35%,故 TPA 尚不能很好的区分恶性肿瘤与炎症性疾病;Hsp90 α 是细胞内一种高度保守蛋白,正常主要辅助蛋白折叠、维持胞内多种信号传导蛋白的稳定性;而在荷瘤条件下,与肿瘤细胞的增殖分化以及各种癌症中凋亡相关分子有关^[5]。有研究人员发现 Hsp90 α 能加强 DNA 聚合酶 pol η 的功能,参与 DNA 损伤反应和细胞凋亡^[9],Hsp90 α 还能调节细胞内多种蛋白质的合成和功能,促进肿瘤的发生发展^[10],并与肿瘤的分级分期和侵袭转移有关^[11]。本研究发现,TPA 和 Hsp90 α 在恶性肿瘤患者体内均增加($P < 0.05$),但 Hsp90 α 对恶性肿瘤的诊断性能更胜一筹,但特异性稍显不足,将两者联合检测对恶性肿瘤的诊断价值也未见明显提高($P > 0.05$)。

1800 年前,Galenus 发现恶性肿瘤在病理生理上与炎症组织相似,炎症组织损伤可能引起肿瘤的发生^[12]。19 世纪,学者发现肿瘤细胞内有白细胞的存在,这是癌症与慢性炎症之间存在一定相关性的第一个证据^[13]。而慢性炎症诱导肿瘤发生发展的机制十分复杂,可能与局部微环境的反复组织损伤修复,使活化的炎性细胞释放大量炎症因子及介质,致细胞 DNA 链断裂,诱发基因突变,或引起原癌基因活化和抑癌基因失活,最终导致肿瘤的发生^[14-15]。因此,部分学者将肿瘤相关性炎症归于肿瘤的第七大生物学特征。CRP 是经典的急性时相反应蛋白,在炎症性疾病体内明显升高。近年来,CRP 在诊断恶性肿瘤方面也逐渐受到重视。本研究 ROC 曲线分析结果发现,Hsp90 α 和 CRP 联合检

测或计算 Hsp90 α /CRP 比值,可以明显提高诊断效能($P < 0.05$)。

综上,Hsp90 α 是一种全新的肿瘤标志物,和 CRP 的联合检测或通过 Hsp90 α /CRP 比值的计算,可提升恶性肿瘤的检出率,对炎症性疾病和恶性肿瘤的鉴别亦有一定价值。

参考文献

- [1] Kontovounisios C, Tan E, Pawa N, *et al.* The selection process can improve the outcome in locally advanced and recurrent colorectal cancer: activity and results of a dedicated multidisciplinary colorectal cancer center [J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(4): 331-338.
- [2] Sugiyama Y, Saji S. Tissue polypeptide antigen (TPA) [J]. *Nihon rinsho*, 2005, 63(Suppl 8): 705-707.
- [3] 黄玉凯,周进,徐斌,等. 联合检测 CA19-9、CEA、AFP 和 FER 对消化道恶性肿瘤的诊断价值 [J]. *中国基层医药*, 2011, 18(16): 2203-2204.
- [4] 何蔡为. 消化道肿瘤诊断应用血清 CRP 和肿瘤标志物联合检测的效果分析 [J]. *当代医学*, 2017, 23(11): 94-96.
- [5] Forouzanfar F, Barreto G, Majeed M, *et al.* Modulatory effects of curcumin on heat shock proteins in cancer: A promising therapeutic approach [J]. *Biofactors*, 2019, 45(5): 631-640.
- [6] 江倩,金蒙蒙,黄锐,等. 肺癌患者血浆热休克蛋白 90a 的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(13): 2129-2132.
- [7] Xu MX, Cui HJ, Yao TL, *et al.* Clinical value fo combined tests for tumor markers for gastric cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(2): 263-268.
- [8] Du DG, Wang ST, Chang TT, *et al.* The value of serum tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 20(1): 47-52.
- [9] Elaimy AL, Ahsan A, Marsh K, *et al.* ATM is the primary kinase responsible for phosphorylation of Hsp90 α after ionizing radiation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82450-82457.
- [10] Hong DS, Banerji U, Tavana B, *et al.* Targeting the molecular chaperone heat shock protein 90 (HSP90): lessons learned and future directions [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(4): 375-387.
- [11] Bereket B, Elechi M, Chikezie OD, *et al.* Role of HSP90 in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10317.
- [12] Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30(1): 677-706.
- [13] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [14] Meira LB, Bugni JM, Green SL, *et al.* DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2516-2525.
- [15] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.

(收稿日期:2020-08-01

修回日期:2021-09-10)