

## 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$ 表达对老年原发性肝癌患者经导管 肝动脉化疗栓塞术后预后的预测价值\*

姜成毅<sup>1</sup> 于军<sup>2</sup> 刘璐<sup>1</sup> 李旭<sup>3</sup> 孙志强<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>吉林省肿瘤医院, 长春 130102; <sup>2</sup>吉林大学基础医学院, 长春 130012; <sup>3</sup>吉林大学第一临床医院, 长春 130012

**[摘要]** 目的 探讨血浆中热休克蛋白 90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) 在老年原发性肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 后预后评估中的价值。方法 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月就诊于吉林省肿瘤医院高新院区综合外科介入组的 110 例老年原发性肝癌患者进行回顾性分析。采用 ELISA 法检测术前血浆中 Hsp90 $\alpha$  表达情况, 以 60 ng/mL 作为截断值, 分为 Hsp90 $\alpha$  高表达组 (55 例) 和 Hsp90 $\alpha$  低表达组 (37 例)。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验比较生存曲线的差异。采用多因素 Cox 回归模型分析血浆中 Hsp90 $\alpha$  表达与 TACE 治疗的老年原发性肝癌预后的关系。结果 Hsp90 $\alpha$  高表达组的 2 年总生存及无进展生存的累积生存率均低于 Hsp90 $\alpha$  低表达组 ( $P < 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示: Hsp90 $\alpha$  高表达是影响患者总生存及无进展生存的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。结论 老年原发性肝癌患者血浆 Hsp90 $\alpha$  表达水平可作为接受 TACE 治疗后短期预后的独立预测因子。

**[关键词]** 原发性肝癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 热休克蛋白 90 $\alpha$

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.013

## Predictive Value of Plasma Heat Shock Protein 90 $\alpha$ Expression on the Prognosis of Transcatheter Arterial Chemoembolization in Elderly Patients with Primary Liver Cancer

Jiang Chengyi<sup>1</sup>, Yu Jun<sup>2</sup>, Liu Lu<sup>1</sup>, Li Xu<sup>3</sup>, Sun Zhiqiang<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Jilin Cancer Hospital, Changchun 130102; <sup>2</sup>School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun 130012; <sup>3</sup>The First Clinical Hospital of Jilin University, Changchun 130012

\*\* Corresponding author: Sun Zhiqiang, email: 173012100@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of plasma heat shock protein 90 $\alpha$  (Hsp90 $\alpha$ ) in the prognostic assessment of elderly patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 110 elderly patients diagnosed with primary HCC who underwent TACE in the Interventional Department of the High-tech Zone of Jilin Cancer Hospital from February 2020 to February 2022. The expression of Hsp90 $\alpha$  in pre-operative plasma was detected using ELISA, with a cut-off value of 60 ng/mL. Patients were divided into the high Hsp90 $\alpha$  expression group (55 cases) and the low Hsp90 $\alpha$  expression group (37 cases). Kaplan-Meier method was used to draw survival curves, and the Log-rank test was used to compare the differences in survival curves. Multivariate Cox regression analysis was performed to analyze the relationship between plasma Hsp90 $\alpha$  expression and the prognosis of elderly patients with primary HCC treated with TACE. **Results** The cumulative survival rates of two-year overall survival and progression-free survival in the high Hsp90 $\alpha$  expression group were lower than those in the low Hsp90 $\alpha$  expression group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis results showed that high Hsp90 $\alpha$  expression was an independent risk factor affecting overall survival and progression-free survival in patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression level of plasma Hsp90 $\alpha$  in elderly patients with primary HCC can serve as an independent predictive factor for short-term prognosis after receiving TACE treatment.

**[Key words]** Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; Heat shock protein 90 $\alpha$

原发性肝癌是具有高发病率的一种恶性肿瘤, 我国肝癌发病率的增速是世界的两倍左右, 已成为

\* 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (2021LC132)

\*\* 通讯作者: 孙志强, 电子邮箱 173012100@qq.com

严重危害我国居民健康的主要问题<sup>[1-2]</sup>。经导管肝动脉化疗栓塞术 (Transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是原发性肝癌最常见的治疗方式, 然而术后常可出现复发, 患者预后情况并不乐观。因此对原发性肝癌患者的预后情况进行早期评估有利于改善其预后。热休克蛋白 90 $\alpha$  (Heat shock protein 90 $\alpha$ , Hsp90 $\alpha$ ) 是一种重要的分子伴侣蛋白, 清华大学抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室首次发现其能够在肿瘤患者的血液中被检测到, 细胞内的 Hsp90 $\alpha$  与血液中的分泌型 Hsp90 $\alpha$  在结构上完全不同, 并揭示了其分泌调控机理<sup>[3]</sup>。相关研究发现, Hsp90 $\alpha$  能够在肿瘤患者的血液中被检测到, 并且血浆 Hsp90 $\alpha$  表达与肿瘤的发生、进展、恶性程度尤其是转移密切相关, 为原发性肝癌等恶性肿瘤的早期诊断、合理治疗、病情评估等提供理论依据, 已成为原发性肝癌患者常规临床检测项目之一<sup>[4-6]</sup>。故本研究通过分析老年原发性肝癌患者血浆 Hsp90 $\alpha$  表达与 TACE 治疗术后预后的关系, 旨在为接受 TACE 治疗的老年原发性肝癌患者预后情况的评估和改善提供有效的指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月就诊于吉林省肿瘤医院高新院区综合外科介入组的 110 例老年原发性肝癌患者进行回顾性分析。纳入标准: ①年龄  $\geq 60$  岁; ②根据《原发性肝癌诊疗规范》(2019 年版)<sup>[7]</sup> 中诊断标准确诊为原发性肝癌, 病理组织学确诊为肝细胞癌; ③既往未接受过任何治疗; ④入组时美国东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分为 0~2 分; ⑤肝功能 Child 分级为 A 级和 B 级; ⑥具有至少 1 个二维可测量病灶, 病灶大小  $\geq 2$  cm; ⑦HIV 抗原或抗体阴性; ⑧至少接受 1 次 TACE 治疗。排除标准: ①合并有其他恶性肿瘤; ②临床资料缺失不全; ③接受 TACE 治疗外的其他治疗; ④Hsp90 $\alpha$  采血检测时正处于发热、创伤修复、营养不良、炎症急性期或活动期、极度抑郁等严重心理应激或其他应激状态者。本研究经医院伦理委员会审批通过。其中男 90 例, 女 20 例, 年龄 60~87 岁, 中位年龄 66 岁; ECOG 评分 0 分 1 例, 1 分 109 例; 门静脉癌栓患者 44 例, 无门静脉癌栓患者 66 例; 巴塞罗那分期 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) A 期 9 例, B 期 42 例, C 期 59 例。根据 Rich 等<sup>[8-9]</sup> 研究结果, 以 Hsp90 $\alpha$  表达 60 ng/mL 作为截断值, 将 110 例老年原发性肝癌患者分为 Hsp90 $\alpha$  高表达组 (55 例) 和 Hsp90 $\alpha$  低表达组 (37 例)。

### 1.2 方法

**1.2.1 TACE 治疗方法** TACE 手术在局麻下经股动脉。引入 5-F 导管, 并进行血管造影以评估肿瘤数量、大小、位置和肿瘤供血动脉。然后, 根据体质量指数给予个体化剂量的化疗药物 (洛铂, 30~40 mg; 吡柔比星, 10~30 mg) 通过肝脏动脉输注。随后, 经微导管栓塞 (2.7 F, Terumo Medical Corporation, 日本东京) 选择性或超选择性使用传统的基于碘油的技术进行。记录 TACE 后栓塞综合征发生情况, 并在每次 TACE 治疗后 3 d 内检查肝功能指标, 7 d 内复查腹部 CT。

**1.2.2 血浆 Hsp90 $\alpha$  检测** 于 TACE 治疗前抽静脉血, 收集血样装在 EDTA-K2 抗凝管中, 上下颠倒 8~10 次, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 将 500  $\mu$ L 血浆样本分成 2 份至 EP 管中, 于  $-18^{\circ}\text{C}$  冷冻保存备检。采用 ELISA 法检测血浆 Hsp90 $\alpha$  表达情况, 检测试剂盒由烟台普罗吉生物科技发展有限公司提供。

**1.2.3 术后随访** 所有患者每 3~4 周进行 1 次随访, 随访项目: 问诊和查体及全血细胞计数、肝功能、肾功能、甲胎蛋白、Hsp90 $\alpha$  等相关实验室检查。每 1~2 个月进行 1 次影像学检查, 以评估治疗效果。当发现残留存活肿瘤或出现新病灶时, 根据肿瘤状态和患者一般情况给予 TACE 或内科治疗。失访患者被视为事件未发生, 直到最后一次随访日期为止。记录两年总生存 (Overall survival, OS) 时间及两年无进展生存 (Progression-free survival, PFS) 时间。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS26 软件进行统计学分析。Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log-rank 检验。使用 Cox 比例风险模型评估 Hsp90 $\alpha$  等资料与患者 OS 和 PFS 的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 OS 情况比较

Hsp90 $\alpha$  高表达组的两年 OS 的累积生存率低于 Hsp90 $\alpha$  低表达组 ( $\chi^2 = 6.367, P = 0.012$ ), 见图 1。说明 Hsp90 $\alpha$  低表达组患者的两年 OS 状况优于高表达组。

### 2.2 两组患者 PFS 情况比较

Hsp90 $\alpha$  高表达组的两年 PFS 的累积生存率低于 Hsp90 $\alpha$  低表达组 ( $\chi^2 = 22.889, P < 0.001$ ), 见图 2。说明 Hsp90 $\alpha$  低表达组患者的 PFS 优于高表达组。

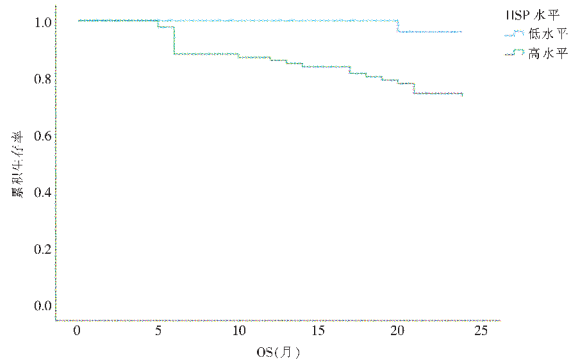


图 1 两组 OS 时间的 KM 曲线

Fig. 1 Kaplan – Meier curve of OS time between the two groups

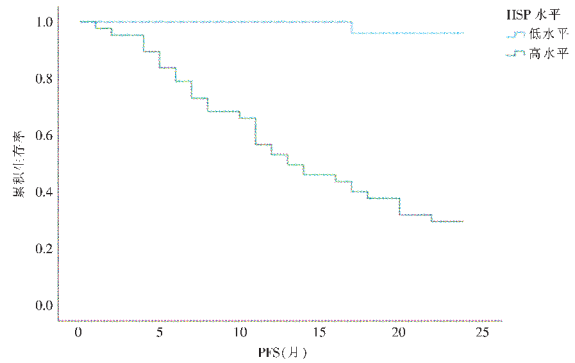


图 2 两组 PFS 时间的 KM 曲线

Fig. 2 Kaplan – Meier curve of PFS time between the two groups

### 2.3 影响患者 OS 的单因素分析及多因素分析

分别以 Hsp90α 表达水平 (低表达 = 0, 高表达 = 1)、BCLC 分期 (A + B 期 = 1, C 期 = 2)、Child 分级 (A 级 = 0, B 级 = 1)、肝外转移 (无 = 0, 有 = 1)、门静脉癌栓 (无 = 0, 有 = 1) 为自变量, 进行单因素 Cox 回归分析, 结果显示:

Hsp90α 高表达、BCLC 分期 C 期、肝外转移、合并门静脉癌栓是影响患者两年 OS 的相关危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。以单因素分析进入方程的指标为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: Hsp90α 高表达是影响患者 OS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 影响患者 OS 的单因素 Cox 回归模型

Tab. 1 Single factor Cox regression model affecting patient OS

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	HR	95% CI
Hsp90α 高表达	2.478	1.022	5.881	0.015	11.916	1.608 ~ 88.272
BCLC 分期 C 期	1.309	0.503	6.773	0.009	3.702	1.381 ~ 9.922
Child 分级 B 级	0.106	0.548	0.038	0.846	1.112	0.380 ~ 3.255
肝外转移	0.862	0.414	4.330	0.037	2.368	1.051 ~ 5.333
门静脉癌栓	1.206	0.433	7.735	0.005	3.339	1.428 ~ 7.808

表 2 影响患者 OS 的多因素 Cox 回归模型

Tab. 2 Multivariate Cox regression model affecting patient OS

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	HR	95% CI
Hsp90α 高表达	2.153	1.035	4.325	0.038	8.607	1.132 ~ 65.456
BCLC 分期 C 期	0.086	0.676	0.016	0.899	1.089	0.290 ~ 4.097
门静脉癌栓	0.855	0.538	2.527	0.112	2.352	0.819 ~ 6.750
肝外转移	0.629	0.462	1.850	0.174	1.875	0.758 ~ 4.641

### 2.4 影响患者 PFS 的单因素分析及多因素分析

分别以 Hsp90α 表达水平 (低表达 = 0, 高表达 = 1)、BCLC 分期 (A + B 期 = 1, C 期 = 2)、Child 分级 (A 级 = 0, B 级 = 1)、肝外转移 (无 = 0, 有 = 1)、门静脉癌栓 (无 = 0, 有 = 1) 为自变量, 进行单因素 Cox 回归分析, 结果显示: Hsp90α 高表达、BCLC 分期 C 期、肝外转移、合

并门静脉癌栓是影响患者两年 PFS 的相关危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。以单因素分析进入方程的指标为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: Hsp90α 高表达、肝外转移及伴有门静脉癌栓是影响患者 PFS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 影响患者 PFS 的单因素 Cox 回归模型

Tab. 3 Single factor Cox regression model affecting patient PFS

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	HR	95% CI
Hsp90 $\alpha$ 高表达	3.907	1.010	14.968	<0.001	49.738	6.873 ~ 359.945
BCLC 分期 C 期	1.081	0.282	14.683	<0.001	2.948	1.696 ~ 5.126
Child 分级 B 级	0.392	0.333	1.384	0.239	1.480	0.770 ~ 2.844
肝外转移	0.859	0.268	10.247	0.001	2.362	1.395 ~ 3.997
门静脉癌栓	0.824	0.258	10.230	0.001	2.279	1.376 ~ 3.776

表 4 影响患者 PFS 的多因素 Cox 回归模型

Tab. 4 Multivariate Cox regression model affecting patient PFS

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	HR	95% CI
Hsp90 $\alpha$ 高表达	3.788	1.014	13.958	<0.001	44.186	6.055 ~ 322.419
BCLC 分期 C 期	0.099	0.396	0.063	0.803	0.906	0.417 ~ 1.968
门静脉癌栓	0.571	0.331	2.967	0.085	1.769	0.924 ~ 3.386
肝外转移	0.785	0.326	5.789	0.016	2.192	1.157 ~ 4.153

### 3 讨论

近年来, 原发性肝癌的患病率和致死率持续升高。特别是年龄 > 60 岁的老年原发性肝癌患者, 预后通常较差<sup>[10]</sup>。TACE 已广泛用于治疗中晚期原发性肝癌。而由于患者之间存在显著的个体差异, TACE 的疗效在不同患者中表现出差异, 有些患者难以获得显著的生存益处。因此, 在术前对老年原发性肝癌患者进行评估, 以确定 TACE 治疗的预后, 并为高风险患者量身定制更积极的综合治疗方案, 以延长他们的生存期, 一直是临床医生们努力的目标。

尽管近年来有许多研究报道了 Child - Pugh 分级、BCLC 分期、甲胎蛋白表达以及门静脉侵犯等临床指标在预测原发性肝癌患者接受 TACE 治疗后生存方面的价值。但目前仍然缺乏一种有效的方法来评估行 TACE 治疗的老年原发性肝癌患者的预后, 相关指标仍需要更深入地研究和探索。

热休克蛋白是一类在几乎所有生物体中广泛存在的蛋白质, 它们在新生肽链的正确折叠过程中发挥着重要的角色, 这有利于确保蛋白质以正确的结构执行其功能。当肿瘤细胞面临应激条件, 比如高温、缺乏营养和氧气时, 会增加热休克蛋白的表达, 这有利于维持恶性肿瘤中蛋白质的合成和降解之间的平衡, 使得肿瘤细胞能够在恶劣的微环境下生存<sup>[11]</sup>。热休克蛋白可以根据分子量分为不同的类别, 包括 Hsp100、Hsp90、Hsp70、Hsp60 和小 Hsp。Hsp90 是热休克蛋白家族中研究最广泛的成员之一, 在原发性肝癌中的表达较高, 这种高表达有利于维持多种促癌分子的稳定性, 同时抑制抗癌分子的活性, 最终促进了原发性肝癌的生长和扩散<sup>[12]</sup>。Hsp90 $\alpha$  在晚期原发性肝癌患者血浆中呈高

表达状态<sup>[13]</sup>。以原发性肝癌为适应证的临床试验, 入组样本量为 1 525 例, 当 Hsp90 $\alpha$  的 cut - off 值为 62.44 ng/mL 时, 对原发性肝癌的诊断灵敏度为 92.7%、特异度为 91.3%, 而对于早期原发性肝癌诊断的灵敏度为 91.4%、特异度为 91.3%<sup>[8]</sup>。此外, 广西医科大学附属肿瘤医院研究发现, 无论是原发性肝癌 (cut - off 值 69.10 ng/mL), 还是继发性肝癌 (cut - off 值 64.7 ng/mL), Hsp90 $\alpha$  均具有较好的诊断价值<sup>[9]</sup>。因此本研究将 Hsp90 $\alpha$  的 cut - off 值定为 60 ng/mL, 可以明显地将患者进行区分。另外四川省人民医院研究发现, Hsp90 $\alpha$  区分早期原发性肝癌和肝硬化的诊断效能较好, 且随着 BCLC 分期发展, ROC 曲线下面积越大, 诊断能力越明显, 且患者预后通常较差<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示 Hsp90 $\alpha$  高表达是影响老年原发性肝癌患者两年 OS 及 PFS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。近期一项研究提示, 检测血浆 Hsp90 $\alpha$  可动态监测原发性肝癌手术治疗效果, 在 12 例术后 Hsp90 $\alpha$  升高的原发性肝癌患者中, 有 8 例通过影像学检测发现了术后残留或复发<sup>[15]</sup>。一项纳入了 2 150 例原发性肝癌患者的研究显示, 血浆 Hsp90 $\alpha$  高表达是影响 OS 的独立影响因素, 且 Hsp90 $\alpha$  高表达组比 Hsp90 $\alpha$  低表达组表现出更好的 OS<sup>[16]</sup>。另一项有关 TACE 治疗的相关研究发现, Hsp90 $\alpha$  是原发性肝癌患者术后生存的独立影响因素<sup>[17]</sup>。这些研究均说明 Hsp90 $\alpha$  表达可能成为一种用于预测原发性肝癌患者生存的肿瘤标志物。

综上所述, 老年原发性肝癌患者血浆 Hsp90 $\alpha$  表达水平可作为接受 TACE 治疗后短期预后的独立预测因子。这项研究存在一些限制, 包括单中心研究、样本量较小以及分组细分不足等。未来的研究

应采用多中心、大样本和更详细的分组研究,以深入探讨 Hsp90 $\alpha$  在 TACE 治疗后的老年原发性肝癌患者预后中的价值。此外,还需要进一步研究 Hsp90 $\alpha$  表达的临界值,以更准确地评估其在 TACE 治疗后的肝癌患者预后中的作用,为临床提供更有力的依据。

### 参考文献

- [1] Xu Q, Liu X, Liu Z, et al. MicroRNA - 1296 inhibits metastasis and epithelial - mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting SRPK1 - mediated PI3K/AKT pathway [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1): 103.
- [2] Chang C.C., Jeng Y.M., Peng M., et al. CTP synthase forms the cytoophidium in human hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361 (2): 292 - 299.
- [3] Wang X, Song X, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of Hsp90 $\alpha$  secretion and its function in tumor malignancy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (50): 21288 - 21293.
- [4] Song X, Wang X, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of extracellular Hsp90 $\alpha$  on matrix metalloproteinase - 2 processing and tumor angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (51): 40039 - 40049.
- [5] Hou Q, Chen S, An Q, et al. Extracellular Hsp90 $\alpha$  promotes tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7747.
- [6] 管志斌, 孙溟霞, 宋继福, 等. 热休克蛋白 90 $\alpha$  在不同转移潜能人肝癌细胞株及 HBV 相关性肝细胞癌患者血清中表达水平的临床研究 [J]. *癌症进展*, 2017, 15 (11): 1266 - 1268, 1285.  
Guan ZB, Sun MX, Song JF, et al. Expression of heat shock protein 90 alpha in human hepatocellular carcinoma cell lines with different metastatic potential and in the serum of HBV related hepatocellular carcinoma patients [J]. *Oncol Progress*, 2017, 15 (11): 1266 - 1268, 1285.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40 (2): 121 - 138.  
Bureau of Medical Administration NHCotPRoC. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinom (2019 edition) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2020, 40 (2): 121 - 138.
- [8] Fu Y, Xu X, Huang D, et al. Plasma heat shock protein 90 $\alpha$  as a biomarker for the diagnosis of liver cancer: an official, large - scale, and multicenter clinical trial [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 56 - 63.
- [9] Wei W, Liu M, Ning S, et al. Diagnostic value of plasma HSP90 $\alpha$  levels for detection of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 6.
- [10] Rich NE, Murphy C.C., Yopp A.C., et al. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52 (4): 701 - 709.
- [11] Prodromou C, Bjorklund DM. Advances towards understanding the mechanism of action of the Hsp90 complex [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (5): 600.
- [12] Shen L.J., Sun H.W., Chai Y.Y., et al. The disassociation of the A20/HSP90 complex via downregulation of HSP90 restores the effect of A20 enhancing the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeted agents [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 804412.
- [13] Luo P, Wu S, Yu Y, et al. Current status and perspective biomarkers in AFP negative HCC: towards Screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (2): 599 - 603.
- [14] 段云, 杨颖卓, 杨雯, 等. 血清 AFP、AFP - L3、HSP90 $\alpha$  表达水平在肝细胞癌诊断中的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (5): 590 - 593.  
Duan Y, Yang YZ, Yang W, et al. The value of serum AFP, AFP - L3 and HSP90 $\alpha$  in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Lab Med*, 2021, 42 (5): 590 - 593.
- [15] Tang Y, Li K, Cai Z, et al. HSP90 $\alpha$  combined with AFP and TK1 improved the diagnostic value for hepatocellular carcinoma [J]. *Biomark Med*, 2020, 14 (10): 869 - 878.
- [16] Su K, Liu Y, Wang P, et al. Heat - shock protein 90 $\alpha$  is a potential prognostic and predictive biomarker in hepatocellular carcinoma: a large - scale and multicenter study [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16 (5): 1208 - 1219.
- [17] 张兵, 陈瑞红, 杨威, 等. 肝细胞癌患者血清 HSP90 $\alpha$  和 PIVKA - II 水平变化及其临床意义探讨 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24 (4): 548 - 551.  
Zhang B, Chen RH, Yang W, et al. Discussion on the changes and clinical significance of serum HSP90 $\alpha$  and PIVKA - II levels in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Prac Hepatol*, 2021, 24 (4): 548 - 551.

(2024 - 01 - 17 收稿)