

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 010

肿瘤防治专题

miR-552 和 HSP90 α 与喉癌临床病理因素及预后的相关性研究

曾妮, 高芳芳, 王爱华, 陈应超, 卢岭, 李鹏程



基金项目: 湖北省自然科学基金(2020HBA216)

作者单位: 430074 武汉市第三医院耳鼻喉科(曾妮、高芳芳、王爱华、陈应超、卢岭); 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(李鹏程)

通信作者: 李鹏程, E-mail: lipc1981@163.com

【摘要】目的 研究 miR-552、热休克蛋白 90 α (HSP90 α) 与喉癌临床病理因素及预后的相关性。**方法** 选择 2014 年 1 月—2017 年 1 月武汉市第三医院耳鼻喉科诊治的喉癌(LGC)患者 87 例作为 LGC 组, 喉良性疾病患者 45 例为非 LGC 组, 比较 2 组患者 miR-552、HSP90 α 和临床病理因素差异; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-552 和 HSP90 α 预测喉癌患者死亡的效能; 多因素 Logistic 回归分析喉癌患者死亡的危险因素。Kaplan-Meier 分析 miR-552 和 HSP90 α 与生存期的关系。**结果** LGC 组患者 miR-552 和 HSP90 α 表达水平显著高于非 LGC 组患者 ($t/P = 11.076 / <0.001, 6.591 / <0.001$)。低分化、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、有淋巴结转移及 TNM 分期 III + IV 期喉癌患者 miR-552 和 HSP90 α 表达显著高于中—高分化、肿瘤最大径 < 3 cm、无淋巴结转移及 TNM 分期 I + II 期患者 ($t/P = 5.385 / <0.001, 11.480 / <0.001, 12.796 / <0.001, 7.562 / <0.001, 10.068 / <0.001, 10.776 / <0.001, 13.340 / <0.001, 9.769 / <0.001$); miR-552、HSP90 α 及二项联合预测喉癌患者死亡效能的 AUC 分别为 0.812、0.806、0.925, 二项联合的 AUC 最大 ($Z/P = 4.218 / 0.009, 4.416 / 0.007$)。多因素 Logistic 回归分析显示 miR-552 ≥ 1.7 、HSP90 $\alpha \geq 0.8$ 、肿瘤分化程度低分化、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期为喉癌死亡的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 2.557 (1.027 \sim 5.182), 3.068 (1.161 \sim 6.377), 1.962 (1.035 \sim 5.729), 2.155 (1.411 \sim 4.856), 3.442 (1.306 \sim 5.713), 3.593 (1.149 \sim 6.315)$]。LGC 组患者随访至终点时死亡 64 例, 存活 23 例。miR-552 ≥ 1.7 且 HSP90 $\alpha \geq 0.8$ 的喉癌患者中位生存期为 (31.6 ± 5.4) 月短于 miR-552 < 1.7 且 HSP90 $\alpha < 0.8$ 患者的 (38.3 ± 6.1) 月 ($\text{Log-rank} = 7.412, P = 0.003$)。**结论** 喉癌患者 miR-552 和 HSP90 α 表达显著升高, 与临床病理因素及预后密切相关, 可作为喉癌病情及预后评估的标志物。

【关键词】 喉癌; 微小 RNA-552; 热休克蛋白 90 α ; 临床病理因素; 预后

【中图分类号】 R739.65

【文献标识码】 A

MiR-552 and HSP90 α A study on the correlation between clinical pathological factors and prognosis of laryngeal cancer

Zeng Ni*, Gao Fangfang, Wang Aihua, Chen Yingchao, Lu Ling, Li Pengcheng. * Department of Otorhinolaryngology, Wuhan Third Hospital, Hubei Province, Wuhan 430074, China

Corresponding author: Li Pengcheng, E-mail: lipc1981@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA216)

【Abstract】 Objective To study the correlation between miR-552, heat shock protein 90 α (HSP90 α) and clinicopathological factors and prognosis of laryngeal carcinoma. **Methods** From January 2014 to January 2017, 87 patients with laryngeal cancer from the Department of Otorhinolaryngology of Wuhan Third Hospital were selected as the LGC group, and 45 patients with benign laryngeal diseases were selected as the non-LGC group. The miR-552, HSP90 α and clinical and pathological factors were compared between the two groups; Receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the efficacy of miR-552 and HSP90 α in predicting the death of patients with laryngeal cancer; Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of death in patients with laryngeal cancer. Kaplan-Meier analysis of the relationship between miR-552 and HSP90 α and survival. **Results** LGC group patients miR-552 and HSP90 α The expression was significantly higher in non LGC patients ($t/P = 11.076 / <0.001, 6.591 / <0.001$). MiR-552 and HSP90 in patients with poorly differentiated, maximum tumor diameter ≥ 3 cm, lymph node metastasis, and TNM stage III + IV laryngeal cancer α The ex-

pression was significantly higher in patients with medium to high differentiation, maximum tumor diameter <3cm, no lymph node metastasis, and TNM stage I+II ($P=5.385/<0.001, 11.480/<0.001, 12.796/<0.001, 7.562/<0.001, 10.068/<0.001, 10.776/<0.001, 13.340/<0.001, 9.769/<0.001$); MiR-552, HSP90 α The AUC for predicting the mortality efficacy of laryngeal cancer patients with binomial combination was 0.812, 0.806, and 0.925, respectively. The AUC for binomial combination was the highest ($Z/P=4.218/0.009, 4.416/0.007$). Multivariate logistic regression analysis showed that miR-552 ≥ 1.7 and HSP90 $\alpha \geq 0.8$, poorly differentiated tumor, maximum tumor diameter ≥ 3 cm, presence of lymph node metastasis, TNM stage III+IV are independent risk factors for laryngeal cancer death [$OR (95\% CI) = 2.557 (1.027-5.182), 3.068 (1.161-6.377), 1.962 (1.035-5.729), 2.155 (1.411-4.856), 3.442 (1.306-5.713), 3.593 (1.149-6.315)$]. 64 patients in the LGC group died and 23 survived at the follow-up endpoint. MiR-552 ≥ 1.7 and HSP90 $\alpha \geq$ The median survival time of 0.8 laryngeal cancer patients is (31.6 \pm 5.4) months, shorter than miR-552<1.7 and HSP90 α < 0.8) Patient' s (38.3 \pm 6.1) months (Log rank=7.412, $P=0.003$).

Conclusions Laryngeal cancer patients miR-552 and HSP90 α The significantly increased expression is closely related to clinical pathological factors and prognosis, and can be used as a marker for evaluating the condition and prognosis of laryngeal cancer.

【Key words】 Laryngeal cancer; Micro RNA-552; Heat shock protein 90 α ; Clinicopathological factors; Prognosis

随着对喉癌发病机制研究深入,基因水平的标志物在喉癌病情及预后中因敏感度及特异度高而更具有临床价值^[1-2]。miR-552 具有调控肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化等功能,与多种恶性肿瘤发病机制、病情及预后密切相关^[3]。研究发现 miR-552 通过靶向 p53 基因而促进喉癌细胞增殖及转移^[4]。热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , HSP90 α) 与恶性肿瘤发生、发展及转归密切相关,在多种恶性肿瘤中表达显著升高,可作为病情及预后评估的标志物^[5]。研究发现喉癌患者血清 HSP90 α 蛋白表达显著升高,可提高喉癌诊断的敏感度及特异度^[6]。目前 miR-552 及 HSP90 α 与喉癌临床病理因素及预后的相关性尚未明确,本研究对此进行探讨,为提高喉癌的临床诊疗水平提供客观证据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 1 月—2017 年 1 月武汉市第三医院耳鼻喉科诊治的喉癌患者 87 例为研究对象(LGC 组),另选择同期喉良性疾病患者(声带息肉、慢性喉炎等) 45 例为对照(非 LGC 组),LGC 组和非 LGC 组患者在性别、年龄、体质量指数(BMI)、美国东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、吸烟史、糖尿病、高血压及家族史等比较差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性,见表 1。本研究经武汉市第三医院医学伦理委员会审核批准(YLL071),全部患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)临床表现、影像学、病理组织学检查等确诊为喉癌;(2)首次起病,既往无喉癌相关病史,未行手术、放疗、化疗等相关治疗;(3)可配合本研究,随访过程中无脱落;(4)临床病理

资料完整;(5)预计生存期 ≥ 6 个月,ECOG 评分 ≤ 3 分。排除标准:排除合并严重心脑血管疾病、其他喉部良恶性肿瘤、神经精神疾病、严重肝肾功能异常等。

表 1 非 LGC 组 and LGC 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non LGC group and LGC group patients

项 目	非 LGC 组 (n=45)	LGC 组 (n=87)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	25/20	47/40	0.015	0.902
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.2 \pm 7.6	58.5 \pm 7.3	0.221	0.826
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.7 \pm 6.3	25.4 \pm 6.1	0.265	0.792
ECOG 评分($\bar{x}\pm s$,分)	1.5 \pm 0.3	1.5 \pm 0.4	0.000	1.000
吸烟史[例(%)]	26(57.78)	46(52.87)	0.124	0.725
糖尿病[例(%)]	9(20.00)	18(20.69)	0.018	0.893
高血压[例(%)]	11(24.44)	20(22.99)	0.001	0.976
家族史[例(%)]	5(11.11)	9(10.34)	0.027	0.871

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 miR-552 和 HSP90 α 表达检测:2 组患者均行电子喉镜检查取病灶活检组织,存于液氮中待后续检测。采用实时荧光定量 PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)检测 miR-552 和 HSP90 α 表达,检测试剂盒购自武汉博士德公司(批号分别为 20150623、20150418)。提取活检组织总 RNA,逆转录为 cDNA 后行 PCR 扩增(美国 ABI 公司,型号为 HT 7500),miR-552 上游引物 5'-GTTTAACCTTTTGCCT-GTTGG-3',下游引物 5'-CGAACGCTTCACGAATTTG-3'; HSP90 α 上游引物 5'-CTAGTTAATGCTGCGGA-CAACA-3',下游引物 5'-CATTTTCGACCACCTGTCACCTT-3'。反应体系 25 μ l,反应条件为:50 $^{\circ}$ C 孵育 20 min,95 $^{\circ}$ C 预变性 1 min;56 $^{\circ}$ C 退

火 1 min, 65°C 延伸扩增 45 s, 共计 35 个循环, 最后一轮 72°C 反应 8 min。HSP90α 选择 β-actin 为内参, miR-552 选择 U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分别计算 miR-552 和 HSP90α 相对表达量。

1.3.2 随访情况: LGC 组患者每 3 个月随访 1 次(电话或门诊), 随访内容包括生存状况、预后状况, 随访时间终点为 2023 年 1 月, 统计患者生存期及预后状况(存活或死亡)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据分析处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间均数比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 miR-552 和 HSP90α 预测喉癌死亡的效能; 多因素 Logistic 回归分析喉癌患者死亡的危险因素; Kaplan-Meier 分析 miR-552 和 HSP90α 与生存期的关系。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组组织 miR-552 和 HSP90α 表达比较 LGC 组患者 miR-552 和 HSP90α 表达高于非 LGC 组患者, 差异有统计学意义(P<0.01), 见表 2。

2.2 组织 miR-552 和 HSP90α 表达在不同临床病理因素中的差异 LGC 组患者 miR-552 和 HSP90α 在性别、年龄、肿瘤部位和病理组织学类型方面比较差异无统计学意义(P>0.05), 低分化、肿瘤最大径≥3 cm、有淋巴结转移及 TNM 分期 III + IV 期患者 miR-552 和 HSP90α 表达高于中一高分化、肿瘤最大径<3 cm、无

表 2 LGC 组和非 LGC 组患者 miR-552 和 HSP90α 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Patients in the LGC and non LGC groups miR-552 and HSP90 α Expression comparison

组别	例数	miR-552	HSP90α
LGC 组	87	1.7±0.5	0.8±0.4
非 LGC 组	45	0.8±0.3	0.4±0.1
<i>t</i> 值		11.076	6.591
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

淋巴结转移及 TNM 分期 I + II 期患者(P<0.01), 见表 3。

2.3 组织 miR-552 及 HSP90α 表达预测喉癌患者死亡效能 绘制 miR-552 及 HSP90α 表达预测喉癌患者死亡效能的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: miR-552、HSP90α 及二项联合预测喉癌患者死亡效能的 AUC 分别为 0.812、0.806、0.925, 二项联合的 AUC 最大(Z/P=4.218/0.009、4.416/0.007), 见表 4、图 1。

表 4 miR-552 和 HSP90α 预测喉癌患者死亡的效能分析

Tab.4 miR-552 and HSP90 α Efficiency analysis of predicting mortality in laryngeal cancer patients

变量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-552	1.9	0.812	0.872~0.9520.798	0.765	0.563	
HSP90α	1.1	0.806	0.781~0.8310.784	0.759	0.543	
二者联合		0.925	0.788~1.0620.911	0.903	0.814	

表 3 LGC 组患者 miR-552 和 HSP90α 表达在不同临床病理因素中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 LGC group patients miR-552 and HSP90 α Comparison of expression in different clinical pathological factors

临床病理因素	例数	miR-552	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	HSP90α	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	47	1.8±0.6	1.595	0.176	0.9±0.5	1.459	0.261
	女	40	1.6±0.4			0.7±0.5		
年龄	≥60 岁	35	1.8±0.7	1.425	0.188	0.8±0.5	0.000	1.000
	<60 岁	52	1.6±0.6			0.8±0.3		
肿瘤部位	声门上型或声门型	68	1.6±0.7	1.133	0.260	0.7±0.6	1.285	0.202
	声门下型	19	1.8±0.6			0.9±0.6		
病理组织学类型	鳞癌	74	1.7±0.6	0.000	1.000	0.9±0.5	1.330	0.187
	其他	13	1.7±0.3			0.7±0.5		
肿瘤分化程度	中一高分化	52	1.3±0.4	5.385	<0.001	0.4±0.1	10.068	<0.001
	低分化	35	1.9±0.6			0.9±0.3		
肿瘤最大径	<3 cm	40	1.1±0.3	11.480	<0.001	0.5±0.1	10.776	<0.001
	≥3 cm	47	2.3±0.6			1.2±0.4		
淋巴结转移	无	38	0.9±0.2	12.796	<0.001	0.3±0.1	13.340	<0.001
	有	49	2.4±0.7			1.4±0.5		
TNM 分期	I + II 期	37	1.2±0.3	7.562	<0.001	0.4±0.2	9.769	<0.001
	III + IV 期	50	1.9±0.5			1.1±0.4		

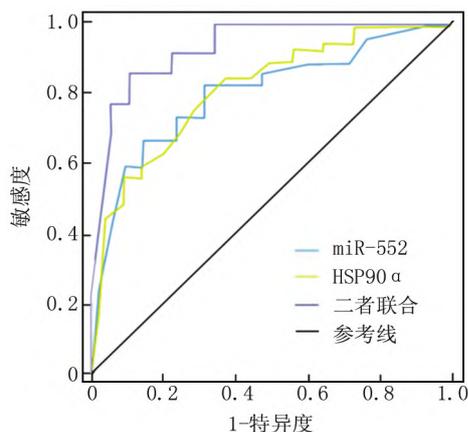


图 1 miR-552 和 HSP90 α 预测喉癌患者死亡 ROC 曲线

Fig. 1 miR-552 and HSP90 α Predicting the ROC curve for mortality in laryngeal cancer patients

2.4 喉癌患者死亡危险因素分析 以喉癌患者死亡为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, miR-552 ≥ 1.7 (赋值: $< 1.7 = 0, \geq 1.7 = 1$)、HSP90 $\alpha \geq 0.8$ (赋值: $< 0.8 = 0, \geq 0.8 = 1$)、肿瘤分化程度低(赋值: 中-高分化 = 0, 低分化 = 1)、肿瘤最大径 ≥ 3 cm(赋值: < 3 cm = 0, ≥ 3 cm = 1)、有淋巴结转移(赋值: 无 = 0, 有 = 1)、TNM 分期 III + IV 期(赋值: I + II 期 = 0, III + IV 期 = 1) 为喉癌死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 miR-552 和 HSP90 α 与喉癌生存关系 LGC 组患者随访至随访终点时死亡 64 例, 存活 23 例。miR-552 ≥ 1.7 且 HSP90 $\alpha \geq 0.8$ 的喉癌患者中位生存期为 (31.6 \pm 5.4) 月, 短于 miR-552 < 1.7 且 HSP90 $\alpha < 0.8$ 患者的 (38.3 \pm 6.1) 月 (Log-rank = 7.412, $P = 0.003$)。

3 讨论

miR-552 为位于染色体 1p34.3 上的小非编码 RNA, 其表达水平在多种恶性肿瘤的组织或细胞中显著上调。miR-552 可以靶向多个基因, 这些靶基因在

基因转录和翻译、细胞周期进展、细胞增殖、凋亡、细胞迁移和侵袭等生物过程中发挥重要的调节作用。miR-552 可与细胞色素 P450 家族 2 亚家族 E 成员 1 (CYP2E1) 形成 DNA-RNA 杂交体并调节 CYP2E1 的表达, 从而抑制肝细胞癌细胞核和细胞质中的转录和翻译。Han 等^[7] 发现 miR-552 调节肝脏肿瘤起始细胞扩张和索拉非尼耐药。miR-552 抑制 Wnt 抑制因子 1 (WIF1) 的表达, 并可调控胶质母细胞瘤细胞的细胞周期, miR-552 诱导的 WIF1 表达下调可导致胶质母细胞瘤 S 期细胞数量显著减少, G1 期细胞数量增加, 从而抑制细胞生长和分化^[3]。张明等^[8] 发现 miR-552-3p 通过抑制 Dachshund 家族转录因子 1 (DACH1) 促进肝细胞性肝癌细胞增殖、迁移和侵袭。越来越多的研究发现 miR-552 在卵巢癌、喉癌等多种恶性肿瘤中表达上调, 与临床病理因素密切相关^[4,9]。基于目前的研究进展, 推测 miR-552 在恶性肿瘤中具有促癌基因功能。本研究中, 喉癌患者 miR-552 表达显著高于喉良性疾病患者, 进一步研究发现与肿瘤分化程度、肿瘤最大径、淋巴结转移、TNM 分期密切相关, 证实 miR-552 与喉癌发病机制及临床病理因素存在关联。

HSP90 α 作为分子伴侣主要参与蛋白质新生肽链的正确折叠及稳定性, 在恶性肿瘤细胞中维持多种促癌基因相关蛋白的稳定性, 并抑制抑癌基因的蛋白合成, 在细胞周期、增殖侵袭及上皮间质转化等多种生物学行为中具有重要调控作用^[10-11]。肿瘤细胞在应对热刺激及氧缺乏等应激反应时, 热休克因子 1 会从与 HSP90、共伴侣蛋白 p23 和含有 TPR 结构域的免疫亲和素形成的抑制复合物中释放出来, 同时会三聚化迁移入核与 HSP90 上游的热休克元件结合而诱导 HSP90 的表达^[12-13]。HSP90 α 在肿瘤中主要为促癌作用, 通过促进促癌基因相关蛋白表达及抑制降解而参与恶性肿瘤发生、发展及转归^[14]。崔翠莲等^[15] 检测发现非小细胞肺癌中 HSP90 水平异常增高且与病情及预后相关, 在非小细胞肺癌的诊断及鉴别诊断中具

表 5 喉癌患者死亡多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of mortality in laryngeal cancer patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
miR-552 ≥ 1.7	0.939	0.087	5.644	0.026	2.557	1.027 ~ 5.182
HSP90 $\alpha \geq 0.8$	1.121	0.104	4.975	0.032	3.068	1.161 ~ 6.377
肿瘤低分化	0.674	0.063	4.611	0.037	1.962	1.035 ~ 5.729
肿瘤最大径 ≥ 3 cm	0.768	0.074	5.126	0.029	2.155	1.411 ~ 4.856
有淋巴结转移	1.236	0.141	5.457	0.027	3.442	1.306 ~ 5.713
TNM 分期 III + IV 期	1.279	0.123	6.606	0.004	3.593	1.149 ~ 6.315

有一定价值。刘斌等^[16]发现单独检测 HSP90 α 较 CA125 在胰腺癌临床分期中具有更高的特异度及敏感度。张芬等^[6]检测喉癌患者血清 HSP90 α 蛋白表达,发现 HSP90 α 水平显著升高,可作为喉癌诊断的标志物。本研究检测喉癌患者 HSP90 α 表达,发现 HSP90 α 表达显著升高且与临床病理因素、死亡及生存期密切相关,提示 HSP90 α 与喉癌病情及预后密切相关。

目前喉癌患者病情及预后评估主要依赖于 MR 检查及术后病理组织学 TNM 分期,存在敏感度、特异度低及普适性差等缺点,尤其不适用于无法行根治手术取得病理标本的进展期喉癌患者,不依赖于术后病理标本的检测,可能更具有临床价值^[17]。随着对喉癌发病机制的深入研究及基因检测水平的提高,基因水平标志物在喉癌病情及预后评估中可能具有更高的敏感度及特异度而更具有临床应用价值^[18-19]。既往研究发现 miR-552 和 HSP90 α 在多种恶性肿瘤中水平显著升高且与病情及预后相关,可作为多种病情及预后评估标志物^[20-22]。基于目前的研究及本研究发现推测 miR-552 和 HSP90 α 可能在喉癌病情及预后评估中具有重要价值。本研究中,miR-552 联合 HSP90 α 预测喉癌患者死亡的效能较高,进一步研究发现 miR-552 ≥ 1.7 、HSP90 $\alpha \geq 0.8$ 、肿瘤分化程度低分化、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期为喉癌死亡的独立危险因素,miR-552 ≥ 1.7 且 HSP90 $\alpha \geq 0.8$ 喉癌患者中位生存期显著缩短,表明 miR-552 和 HSP90 α 在喉癌预后不良预测中具有重要价值,miR-552 联合 HSP90 α 检测可提高敏感度及特异度,临床上应密切检测喉癌患者 miR-552 和 HSP90 α ,为喉癌诊疗决策制定提供客观证据。

综上所述,喉癌患者 miR-552 和 HSP90 α 显著升高,与临床病理因素及预后密切相关,在喉癌患者病情及预后评估中具有重要临床价值,可作为喉癌病情及预后评估的标志物,但本研究为单中心研究且临床病例较少,喉癌患者 miR-552 和 HSP90 α 与临床病理因素及预后的相关性亟需大规模临床试验证实。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明

曾妮: 设计研究方案,实施研究过程;高芳芳: 统计学分析;王爱华: 实施研究过程,论文修改;陈应超: 资料搜集整理;卢岭: 分析试验数据;李鹏程: 课题设计,论文撰写,论文审核

参考文献

[1] 要兆旭,冯志星,彭丽娜,等. miR-218 和 Survivin 基因/蛋白在喉癌中的表达及其与喉癌化疗敏感性的关系 [J]. 疑难病杂志, 2019,18(11): 1128-1133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 11. 011.

Yao ZX, Feng ZX, Peng LN, et al. Expression of miR-218 and Survivin gene/protein in laryngeal carcinoma and their relationship with chemosensitivity [J]. Chin J Diffic Compl Cas, 2019, 18(11) : 1128-1133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 11. 011.

[2] Zhang HP, Wang LH, Yin ZM, et al. A novel pyroptosis-related gene signature for predicting laryngeal carcinoma prognosis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2022, 15 (8) : 301-315. DOI: 10. 1080/21681805. 2022. 1283359.

[3] Zou YH, Zhao X, Li Y, et al. miR-552: An important post-transcriptional regulator that affects human cancer [J]. J Cancer, 2020, 11 (21) : 6226-6233. DOI: 10. 7150/jca. 46613.

[4] Gu J, Han T, Sun L, et al. miR-552 promotes laryngocarcinoma cells proliferation and metastasis by targeting p53 pathway [J]. Cell Cycle, 2020, 19 (9) : 1012-1021. DOI: 10. 1080/15384101. 2020. 1743910.

[5] Chen Q, Zhu SJ, Jiao NL, et al. Improvement in the performance of an autoantibody panel in combination with heat shock protein 90a for the detection of early stage lung cancer [J]. Exp Ther Med, 2023, 25 (2) : 82. DOI: 10. 3892/etm. 2023. 11781.

[6] 张芬,宋西成. 血浆热休克蛋白 90 α 水平在喉癌患者中的临床价值 [J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2022, 37(6): 117-119. DOI: 10. 19617/j. issn1001-4307. 2022. 06. 117.

Zhang F, Song XC. Clinical value of plasma HSP90 α level in patients with laryngeal carcinoma [J]. Chinese Medical Digest: Otolaryngology, 2022, 37(6): 117-119. DOI: 10. 19617/j. issn1001-4307. 2022. 06. 117.

[7] Han T, Zhang Y, Yang XD, et al. miR-552 regulates liver tumor-initiating cell expansion and sorafenib resistance [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 1073-1085. DOI: 10. 1016/j. omt. 2019. 12. 043.

[8] 张明,王吉荣. miR-552-3p 通过抑制 DACH1 促进肝细胞性肝癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2020, 40(4): 538-544, 583. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20200414.

Zhang M, Wang JR. MiR-552-3p promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion by inhibiting DACH1 [J]. Journal of Nanjing Medicinal University, 2020, 40(4): 538-544, 583. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20200414.

[9] 林燕玲,王瑛,黄颖,等. 血清 miR-552-5p、HE4 及 CA125 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30 (13) : 2410-2414. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2022. 13. 023.

Lin YL, Wang Y, Huang Q, et al. Expression and clinical value of serum miR-552-5p, HE4 and CA125 in epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30 (13) : 2410-2414. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2022. 13. 023.

[10] Ojha R, Nepali K, Chen CH, et al. Isoindoline scaffold-based dual inhibitors of HDAC6 and HSP90 suppressing the growth of lung cancer in vitro and in vivo [J]. Eur J Med Chem, 2020, 190: 112086. DOI: 10. 1016/j. ejmech. 2020. 112086.

[11] Zhong B, Shen JX, Zhang CY, et al. Plasma heat shock protein 90 alpha: A valuable predictor of early chemotherapy effectiveness in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Med Sci Monit, 2021, 27 (3) : e924778. DOI: 10. 12659/MSM. 924778.

[12] Lei J, Zhu JF, Hui BG, et al. Circ-HSP90A expedites cell growth,

- stemness, and immune evasion in non-small cell lung cancer by regulating STAT3 signaling and PD-1/PD-L1 checkpoint [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72 (1) : 101-124. DOI: 10. 1007/s00262-022-03235-z.
- [13] Chen C, Wang YS, Zhang ET, et al. (20S) Ginsenoside Rh2 exerts its anti-tumor effect by disrupting the HSP90A-Cdc37 system in human liver cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (23) : 13170. DOI: 10. 3390/ijms222313170.
- [14] Zheng P, Wu YQ, Wang YQ, et al. Disulfiram suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT), migration and invasion in cervical cancer through the HSP90A/NDRG1 pathway [J]. *Cell Signal*, 2023, 109 (2) : 110771. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2023. 110771.
- [15] 崔翠莲, 赵迁楠. 肿瘤异常蛋白、热休克蛋白 90 α 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, 988. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-4535. 2023. 21. 09. 13.
Cui CL, Zao QN. Diagnostic value of tumor abnormal protein, heat shock protein 90 α combined with serum tumor marker in non-small cell lung cancer [J]. *Oncology Progress*, 2023, 21 (9) : 982-984, 988. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-4535. 2023. 21. 09. 13.
- [16] 刘斌, 钱道海. 血浆热休克蛋白 90 α 在胰腺癌临床分期中的价值 [J]. *皖南医学院学报*, 2023, 42 (2) : 127-130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2023. 02. 006.
Liu B, Qian DH. Diagnostic value of plasma heat shock protein 90 α in clinical staging of pancreatic cancer [J]. *Acta Academiae Medicinae Wannan*, 2023, 42 (2) : 127-130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2023. 02. 006.
- [17] 左文娜, 朱虹, 金爱燕, 等. 沉默 MMP-9 对喉癌细胞侵袭、迁移及 PI3K/Akt 磷酸化水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (10) : 987-991, 996. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 004.
Zuo WN, Zhu H, Jin AY, et al. The effect of silencing MMP-9 on the invasion, migration and PI3K/Akt phosphorylation level of laryngeal carcinoma cells [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2021, 20 (10) : 987-991, 996. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 004.
- [18] Ji Z, Fang ZY, Dong X, et al. Potential ferroptosis-related diagnostic and prognostic biomarkers in laryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279 (11) : 5277-5288. DOI: 10. 1007/s00405-022-07433-4.
- [19] MacNeil SD. Non-squamous laryngeal cancer [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2023, 56 (2) : 345-359. DOI: 10. 1016/j. otc. 2023. 01. 003.
- [20] 宗禹萱. 热休克蛋白 90 在乳腺癌发生发展及治疗中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36 (4) : 381-385. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2022. 04. 017.
Zong YX. Research progress of heat shock protein 90 in the occurrence, development and treatment of breast cancer [J]. *Practical Oncology Journal*, 2022, 36 (4) : 381-385. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2022. 04. 017.
- [21] Yokota Y, Noda T, Okumura Y, et al. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (3) : 1275-1288. DOI: 10. 1111/cas. 14807.
- [22] Hendrix MJ, Sefter EA, Meltzer PS, et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98 (14) : 8018-8023. DOI: 10. 1073/pnas. 131209798.

(收稿日期: 2023 - 07 - 26)

(上接 56 页)

- [18] 谢青云, 雷泽华, 高峰畏, 等. TACE 联合微波消融对原发性肝细胞癌组织微血管密度和血清 bFGF、VEGF 的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46 (10) : 1163-1168. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 10. 008.
Xie QY, Lei ZH, Gao FW, et al. Effects of TACE combined with microwave ablation on microvessel density and serum bFGF and VEGF in primary hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2021, 46 (10) : 1163 -1168. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 10. 008.
- [19] Tomiyama T, Itoh S, Iseda N, et al. Myeloid-derived suppressor cell infiltration is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology Letters*, 2022, 23 (3) : 93. DOI: 10. 3892/ol. 2022. 13213.
- [20] 郭存丽, 毕玉美, 刘钊, 等. 肝细胞癌患者外周血死亡受体表达及其与 CD8⁺ T 淋巴细胞凋亡的相关性 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (2) : 125-129. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 02. 010.
Guo CL, Bi YM, Liu Z, et al. Expression of death receptors in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma and its correlation with CD8⁺ T lymphocyte apoptosis [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2018, 26 (2) : 125-129. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 02. 010.
- [21] 帕哈尔丁·白克热, 阿不拉江·阿不都克力木, 王海林, 等. 超声引导下射频消融术治疗原发性肝癌的疗效及对患者免疫功能与预后的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (6) : 577-581. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 009.
- [22] 杨立新, 赵天慧, 魏强, 等. 超声引导微波消融联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌的疗效及对免疫功能的影响 [J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36 (5) : 428-432. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0101. 2020. 05. 013.
Yang LX, Zhao TH, Wei Q, et al. Efficacy of ultrasound-guided microwave ablation combined with TACE in the treatment of advanced primary liver cancer and its impact on immune function [J]. *China Journal of Ultrasound Medicine*, 2020, 36 (5) : 428-432. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0101. 2020. 05. 013.

(收稿日期: 2023 - 08 - 04)