

- [21] WANG Y, TAO T, DONG Y, et al. Effect of ulinastatin on the expression and distribution of high mobility group box 1 in human colon carcinoma cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3):2041-2047.
- [22] SHAMSI T N, PARVEEN R, FATIMA S. Trypsin inhibitors demonstrate antioxidant activities, inhibit A549 cell proliferation, and increase activities of reactive oxygen species scavenging enzymes[J]. Indian J Pharmacol, 2017, 49(2):155-160.
- [23] SATOH M, KOTANI K, YAMADA S, et al. Postoperative changes in high mobility group box 1 levels after colorectal cancer surgery[J]. J Int Med Res, 2017, 45(6):1651-1657.
- [24] SUN N, WANG H, WANG L. Protective effects of ghrelin against oxidative stress, inducible nitric oxide synthase and inflammation in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion injury via the HMGB1 and TLR4/NF- κ B pathway[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3):2764-2770.
- [25] DIA V P, KRISHNAN H B. BG-4, a novel anticancer peptide from bitter melon (*Momordica charantia*), promotes apoptosis in human colon cancer cells[J]. Sci Rep, 2016, 6:33532.
- [26] KOBAYASHI H, SUZUKI M, TANAKA Y, et al. A Kunitz-type protease inhibitor, bikunin, inhibits ovarian cancer cell invasion by blocking the calcium-dependent transforming growth factor- β 1 signaling cascade[J]. J Biol Chem, 2003, 278(10):7790-7799.
- [27] SUZUKI M, KOBAYASHI H, TANAKA Y, et al. Bikunin Target Genes in Ovarian Cancer Cells Identified by Microarray Analysis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(17):14640-14646.
- [28] DE PAULA C A, COULSON-THOMAS V J, Ferreira J G, et al. Enterolobium contortisiliquum trypsin inhibitor (EcTI), a plant proteinase inhibitor, decreases in vitro cell adhesion and invasion by inhibition of Src protein-focal adhesion kinase (FAK) signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2012, 287(1):170-182.
- [29] THEODORO-JUNIOR O A, RIGHETTI R F, ALMEIDA-REIS R, et al. A Plant Proteinase Inhibitor from *Enterolobium contortisiliquum* Attenuates Pulmonary Mechanics, Inflammation and Remodeling Induced by Elastase in Mice[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):E403.
- [30] SHEN F, CAI W S, LI J L, et al. Synergism from the combination of ulinastatin and curcumin offers greater inhibition against colorectal cancer liver metastases via modulating matrix metalloproteinase-9 and E-cadherin expression[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7:305-314.
- [31] GAO F, SUN Z, SUN X, et al. Ulinastatin exerts synergistic effects with taxotere and inhibits invasion and metastasis of breast cancer by blocking angiogenesis and the epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(3):218-225.
- [32] STEINER N, BORJAN B, HAJEK R, et al. Expression and release of glucose-regulated protein-78 (GRP78) in multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2017, 8(34):56243-56254.
- [33] LI Z, ZHAO C, LI Z, et al. Reconstructed mung bean trypsin inhibitor targeting cell surface GRP78 induces apoptosis and inhibits tumor growth in colorectal cancer [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 47:68-75.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-04-02)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.049

热休克蛋白 90 α 与胃癌的研究进展*

王 鹏 综述,张铁军,刘瑞刚 审校

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院检验科,内蒙古包头 014010)

关键词:热休克蛋白; 胃癌; 抑制剂; 客户蛋白

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2511-04

热休克蛋白(HSP)是广泛存在于细菌、动物和人体中的热应激蛋白质大家族,主要由热休克或其他一些应激源诱导而发生表达。在生物体内主要能发挥协助蛋白质的折叠、转运、跨膜、稳定构象及细胞的信号传导、损伤保护等“分子伴侣”的功能^[1-2]。按相对分子质量分为 HSP27、HSP60、HSP40、HSP70、HSP90、HSP110 等^[3-4]。HSP90 是 HSPs 家族中重要的成员之一,据研究显示, HSP90 常用于在肿瘤中调控突变或高表达的“客户蛋白”,如蛋白激酶 B

(AKT)、肝细胞生长因子受体 C-Met、人类表皮生长因子受体 2 (HER2)、细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4)、表皮生长因子受体 (EGFR)、雄激素受体 (AR),同时,其在肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、凋亡等分子通路中发挥重要作用^[5]。HSP90 α 是 HSP90 的两种异构体形式之一,在细胞内外非常稳定并且发挥主要的“伴侣蛋白”作用。胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,胃癌的早期诊断是提高诊断效率和治愈率的关键。HSP90 α 的底物蛋白涉及几乎所有的细胞过

* 基金项目:内蒙古科技大学包头医学院科学研究基金项目(BYJJ-QM 2016106)。

程,其可能具有潜在的临床用途,并作为癌症诊断的生物标记物,用于评估疾病进展和癌症的治疗靶点,现将 HSAP90 α 与胃癌的研究进展综述如下。

1 HSP90 α 特性与功能

HSP90 主要位于细胞质中,以二聚体的形式存在,其基本结构由 3 部分组成:N 端结构域(25 kDa)、中间域(40 kDa)、C 端结构域(12 kDa)。HSP90 是一种三磷酸腺苷(ATP)依赖的分子伴侣,其家族成员依赖 ATP 分子内的 ATP 酶活性,有助于蛋白质折叠、蛋白质的转运。HSP90 客户端效应蛋白参与的关键信号转导通路,如蛋白激酶 B(PI3K/Akt 通路)、白细胞介素-6(IL-6)受体(JAK/STAT 通路)、BCR/ABL 融合基因(Ras/ERK 通路)和 I κ B kinases(NF- κ B 通路)^[6]。HSP90 被分为两种亚型:HSP90 α 和 HSP90 β 。HSP90 α 是以同源二聚体形式存在且高度保守的细胞质蛋白,约占细胞质蛋白的 1%~2%。HSP90 α 具有 HSP 家族的基本功能特性,如参与细胞内、外的多种生理过程,在细胞内外发挥生物学功能的特点。在高温下,HSP90 α 会分解成为寡聚体,以及在缺血、缺氧、辐射、毒素、炎症、病毒感染、肿瘤等状态刺激下水平增加,在这些应激状态下,新合成的 HSP90 α 能够分泌到细胞外,也可能进入细胞核内。

2 HSP90 α 在肿瘤中的表达

2.1 HSP90 α 在肿瘤发生发展中的表达 肿瘤的发生和发展主要与原癌基因通路的激活、表皮生长因子(EGF)高表达、细胞周期依赖性蛋白激酶的过度表达等有关。过度表达的 HSP90 可导致强烈的免疫反应,成为肿瘤表面抗原的分子伴侣,刺激机体产生免疫记忆,参与肿瘤的形成^[7]。HSP90 的客户端癌症相关的底物蛋白质包括 Akt、原癌基因细胞膜受体 ERBB2, c-Met, IGF-1R、CDK4、EGFR、BCR-ABL、RET、AR、酪氨酸激酶 3、BRAF、NF- κ B、Raf-1、HER2、神经元型一氧化氮合酶(nNOS)和 p53 等^[8],可能是 HSP90 在多种癌症中过度表达所致,包括乳腺癌、肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、口咽鳞状细胞癌、卵巢癌和多发性骨髓瘤等^[9-12]。吴梦婕等^[11]研究显示,胃癌细胞组织中 HSP90 α 表达均明显高于肿瘤的周围组织。李霞等^[12]在乳腺癌中的研究发现,HSP90 与周期依赖性蛋白激酶 4 的表达有关,抑制 HSP90 后可抑制乳腺癌 MDA-MB-435S 细胞增殖。在淋巴瘤和白血病的形成中原癌基因 Pim-1 起重要作用,HSP90 α 可协助原癌基因 Pim-1 的调节,主要与其稳定性和功能有关^[13]。马新建等^[14]对急性白血病(AL)患者中 HSP90、HSP90 α 蛋白表达水平研究显示,各组 AL 患者的 HSP90、HSP90 α 蛋白水平均显著高于对照组($P<0.05$),缓解期患者的 HSP90、HSP90 α 蛋白水平低于初治期患者($P<0.05$),复发患者的 HSP90、HSP90 α 蛋白水平高于初治及缓解期患者($P<0.05$),说明 HSP90 α 在急性白血病发展过

程中发挥了重要作用,可作为评估急性白血病患者临床疗效及预后情况的参考指标。

2.2 HSP90 α 与肿瘤的凋亡 HSP90 作为细胞在不利环境刺激下产生的蛋白分子,在乳腺癌、结肠癌、肺癌等多种肿瘤化疗过程中均发现了 HSP90 的诱导高表达^[15],可大大增加线粒体的稳定性,抵抗肿瘤细胞的凋亡,这个机制也是癌症化疗耐药的原因之一^[16]。在多种肿瘤细胞中发挥抗凋亡机制时,HSP90 可在线粒体中通过结合凋亡酶激活因子(Apaf-1)来抑制细胞色素 C 介导的 Apaf-1 寡聚化,从而导致细胞凋亡蛋白酶 9-前原蛋白的失活,并且抑制了 caspase-9 介导的经典凋亡级联信号的传递,进而抑制肿瘤细胞的凋亡^[17-18];如 HSP90 能与受体相互作用蛋白和 IKK β 相结合,参与肿瘤坏死因子- α 介导的凋亡途径,激活 NF- κ B 并且进入核内,从而调控下游抗凋亡靶基因^[19]。

2.3 HSP90 α 与肿瘤的侵袭转移 在患有肿瘤时,HSP90 α 可以分泌到肿瘤细胞外基质中,通过促进基质金属蛋白酶胞外的成熟,增加肿瘤细胞的侵袭。同时,HSP90 α 可与多条参与肿瘤侵袭信号通路中的关键蛋白形成复合物。在近年来的肿瘤研究中发现,肿瘤细胞侵袭转移中基质金属蛋白酶(MMPs)溶解细胞外基质是关键的一步。HSP90 α 就可促进 MMPs 高表达,从而促进肿瘤细胞的侵袭转移。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在多种肿瘤中持续激活,异常活化 MAPK 通路的促进肿瘤细胞的侵袭转移,MAPK 通路上游的 Raf 蛋白是该通路最重要的激活因子^[17]。研究已经证实,HSP90 α 可作为该路径中 Raf-1 的分子伴侣,协助信号传递,同时该通路中 ERK 蛋白也是 HSP90 α 的客户蛋白之一^[18]。例如在肝癌中,HSP90 α 通过激活下游酪氨酸激酶信号级联反应来刺激肿瘤细胞运动和血管生成,增加对周围组织的侵袭力。江倩等^[19]研究了 1 046 例肺癌患者、592 例健康人群及 344 例良性肺疾病者,横向比较这 3 组人群其血清中 HSP90 α 的水平发现,肺癌患者的 HSP90 α 显著高于良性肺疾病患者及健康人群组,且其表达量多少与肺癌患者的分级和分期之间存在正相关。在大肠癌的研究中,HSP90 α 能通过激活缺氧诱导因子-1 和 NF- κ B,导致上皮间充质转化,导致大肠癌细胞侵袭和转移。此外,还有通过使用 HSP90 抑制剂来抑制结直肠癌细胞中 VEGF 受体的表达和信号通路而减少血管生成,从而达到抑制转移和侵袭的作用^[20-21]。

3 HSP90 α 在胃癌诊断和治疗中的应用

3.1 作为胃癌肿瘤标志物的应用 肿瘤标记物作为一种安全、方便、快捷、易于推广的检测手段已成为肿瘤的诊断与治疗中的重要检测指标,大量研究表明,HSP90 α 可作为肿瘤标志物指导诊断和预后^[15-18]。STIVAROU 等^[21]研究发现,HSP90 α 单克隆抗体可

以明显地抑制乳腺癌干细胞的活性,从而显示出对实体瘤有杀伤作用,也间接证明 HSP90 α 能用于乳腺癌干细胞的标志物的检测和治疗乳腺癌方面的价值^[22]。杨银忠等^[23]在对血液 HSP90 α 、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 片段及鳞状细胞癌抗原在肺癌中的诊断价值研究中显示,鳞癌、腺癌及小细胞癌各组中的 HSP90 α 较对照组增高,且 HSP90 α 的受试者工作特征曲线下面积最大,表明 HSP90 能作为筛查肺癌良好的肿瘤标记物。

当胃黏膜在受到各种刺激,如乙醇、热刺激、酸、局部缺血、缺氧等时,HSP 合成增加,HSP90 α 的翻译和转录增加,并作为分子伴侣参与细胞生长和增殖的调节,改变细胞的代谢和功能。在胃癌组织中 HSP90 α 出现过表达,可能与 HSP90 α 增大调节和稳定胃癌细胞的恶性增殖有关。有报道报道了 HSP90 α 与淋巴转移的显著相关性,且在不良分化的胃癌组织中,还显示了增强的 HSP90 β 表达^[24]。HSP90 α 可以作为胃癌的潜在肿瘤标记物,对胃癌的早期诊断及癌细胞侵袭力判断有重要意义。有报道显示,HSP90 α 在胃癌患者血清的表达水平均显著高于对照组,其灵敏度为 52.50%,特异度为 92.50%^[25]。目前临床常用的胃癌血清学肿瘤标志物包括癌胚抗原、糖类抗原 19-9、糖类抗原 72-4 等,对早期胃癌检出的灵敏度低于 35.00%,特异度也较低,不能作为胃癌早期筛查的标志物^[26]。血清 HSP90 α 检测作为新的肿瘤标志物对胃癌的诊断优势明显,但是尚需多中心、大样本的深入研究。

3.2 HSP90 α 在胃癌治疗方面的应用 HSP90 α 的表达与肿瘤的大小、淋巴结转移、病理分期、临床分期等有着密切关系,其表达的越高,预示着预后越差。余慧^[25]研究表明,随着浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃癌疾病的进展,HSP90 α 的表达呈上升趋势,表明在细胞增殖中 HSP90 α 的高表达具有重要意义。由于 HSP90 α 处于细胞生理功能调节的中心地位,所以对胃癌有关的众多客户蛋白的正确折叠、稳定性、细胞内定位和生理功能均具有决定性的调控作用。如果能使用特异性 HSP90 α 抑制剂用于胃癌治疗,可使过度激活或突变的信号传导蛋白活性失活,影响促进细胞黏附的黏着斑激酶和关键细胞信号通路的激活,从而抑制细胞的加速恶变、癌细胞的侵袭转移。据研究报道,HSP90 α 抑制剂能够通过阻断胃癌细胞中的多个促血管生成信号通路,从而达到抑制体外移植瘤增长。因此,作为新的分子靶向标志物,带有 HSP90 α 抑制剂的治疗方案能提高胃癌的疗效^[26-27]。

HSP90 α 是细胞内最活跃的分子伴侣之一,在肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程中发挥了重要作用。胃癌的发生、发展是一种多因素、多步骤的过程,参与调节的因子与通路有很多,HSP90 α 抑制剂已经成为研发肿瘤分子靶向药物的新靶点和成为未来治疗恶

性肿瘤的新方向。作为潜在肿瘤标记物的 HSP90 α 能提高胃癌血清学诊断的灵敏度及特异度,对胃癌早期筛查及早期诊断具有极大价值。

参考文献

- [1] XU Y,ZHENG G,DONG S,et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of HSP60, HSP70 and HSP90 in the golden apple snail, *Pomacea canaliculata* [J]. *Fish Shellfish Immuno*,2014,41(2):643-653.
- [2] LIU H,DICKSVED J,LUNDH T,et al. Heat shock proteins:intestinal gatekeepers that are influenced by dietary components and the gut microbiota [J]. *Pathogens*,2014,3(1):187-210.
- [3] CHENG Y F,SUN J R,CHEN H B,et al. Association of Hsp60 expression with damage to rat myocardial cells exposed to heat stress in vivo and in vitro [J]. *Genet Mol Res*,2014,13(4):9371-9381.
- [4] TANG S,CHEN H,CHENG Y,et al. The interactive association between heat shock factor 1 and heat shock proteins in primary myocardial cells subjected to heat stress [J]. *Inter J Mol Med*,2015,37(1):56-62.
- [5] SCHRODA M,HEMME D,MUHLHAUS T. The Chlamydomonas heat stress response [J]. *Plant J*,2015,82(3):466-480.
- [6] SUZUKI R,HIDESHIMA T,MIMURA N,et al. Antitumor activities of selective HSP90/inhibitor, TAS-116, in combination with bortezomib in multiple myeloma [J]. *Leukemia*,2014,29(2):510-514.
- [7] PETTERS E,SOKOLOWSKA-WEDZINA A,OTLEWSKI J. Selection and characterization of single chain antibody fragments specific for Hsp90 as a potential cancer targeting molecule [J]. *Inter J Mol Sci*,2015,16(8):19920-19935.
- [8] KOLOSENKO I,GRANDER D,TAMM K P. IL-6 activated JAK/STAT3 pathway and sensitivity to Hsp90 inhibitors in multiple myeloma [J]. *Curr Med Chem*,2014,21(26):3042-3047.
- [9] PATEL K,WEN J,MAGLIOCCA K,et al. Heat shock protein 90(HSP90) is overexpressed in p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma, and its inhibition in vitro potentiates the effects of chemoradiation [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2014,74(5):1015-1022.
- [10] SHI Y,LIU X,LOU J,et al. Plasma levels of heat shock protein 90 alpha associated with lung cancer development and treatment responses [J]. *Clin Cancer Res*,2014,20(23):6016-6022.
- [11] 吴梦婕,张红,姚元春,等. HSP90 α 、HSP90 β 在人胃癌组织中的表达 [J]. *安徽医科大学学报*,2014,49(12):1754-1758.
- [12] 李霞,邓华瑜. 格尔德霉素对乳腺癌细胞 HSP、突变型 p53 和 CDK4 表达的影响 [J]. *第三军医大学学报*,2007,29(13):1320-1322.
- [13] TIAN W L,HE F,FU X,et al. High expression of heat

- shock protein 90 alpha and its significance in human acute leukemia cells[J]. *Gene*, 2014, 542(2):122-128.
- [14] 马新建, 张付华, 孙莉. PD-L1、HSP90 及 HSP90 α 在急性白血病患者中表达及其意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(5):1384-1389.
- [15] WANG X, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via HSP90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):55663-55676.
- [16] AHN J Y, LEE J S, MIN H Y, et al. Acquired resistance to 5-fluorouracil via HSP90/Src-mediated increase in thymidylate synthase expression in colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):32622-32633.
- [17] RAMAKRISHNA R, PISAPIA D. Recent molecular advances in our understanding of glioma[J]. *Cureus*, 2015, 7(7):e287.
- [18] WANG B, CHEN L, NI Z, et al. Hsp90 inhibitor 17-AAG sensitizes Bcl-2 inhibitor (—)-gossypol by suppressing ERK-mediated protective autophagy and Mcl-1 accumulation in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 328(2):379-387.
- [19] 江倩, 金蒙蒙, 黄锐, 等. 肺癌患者血浆热休克蛋白 90 α 的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(13):2129-2132.
- [20] NAGARAJU G P, LONG T E, PARK W, et al. Heat shock protein 90 promotes epithelial to mesenchymal transition, invasion, and migration in colorectal cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(10):1147-1158.
- [21] STIVAROU T, STELLAS D, VARTZI G, et al. Targeting highly expressed extracellular HSP90 in breast cancer stem cells inhibits tumor growth in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(8):799-812.
- [22] NOLAN K D, KAUR J, ISAACS J S. Secreted heat shock protein 90 promotes prostate cancer stem cell heterogeneity[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19323-19341.
- [23] 杨银忠, 张建英, 程文霞, 等. 血液 HSP90 α 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(12):60-64.
- [24] 刘志刚, 宋永春, 孙瑞芳, 等. M2-PK 和 HSP90 α 在胃癌患者血清中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(25):2673-2678.
- [25] 余慧. 胃癌中 Hsp90 α 和 p53 的表达及意义[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(1):27-31.
- [26] DICKSON M A, OKUNO S H, KEOHAN M L, et al. Phase II study of the HSP90-inhibitor BIIB021 in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1):252-257.
- [27] WANG X T, BAO C H, JIA Y B, et al. BIIB021, a novel Hsp90 inhibitor, sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to radiation. *Biochem [J]. Biophys Res Commun*, 2014, 452(4):945-950.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-03-26)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.050

声门下分泌物引流预防呼吸机相关性肺炎研究进展

万娜综述, 张春艳[△], 王淑芹, 贾燕瑞 审校

(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科 100020)

关键词: 声门下分泌物引流; 呼吸机相关性肺炎; 持续声门下吸引; 间断声门下吸引

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)16-2514-04

呼吸机相关性肺炎(VAP)是机械通气患者常见的并发症之一,是指气管插管或气管切开患者在接收机械通气治疗 48 h 后或拔管 48 h 内发生的肺部感染^[1]。目前 VAP 在国内外的发病率、病死率均较高,有国外报道显示,VAP 发病率为 6%~52%,病死率为 14%~50%。在我国,VAP 发病率为 4.7%~55.8%,病死率为 19.4%~51.6%^[2]。VAP 的发生加重患者经济负担,延长住院时间,增加患者痛苦,因此,VAP 的预防至关重要。声门下分泌物引流(SSD)又称气囊上滞留物引流,是指通过应用附带于气管导管壁内的引流管对气囊上滞留物进行持续或间断负压引流的操作技术^[3]。SSD 是预防 VAP 的重要措施之一,2003 年美国疾病预防与控制中心发布的医院获得性肺炎预防指南中就将声门下引流作为一项基本

预防措施,随后,美国胸科学会、加拿大感染病和临床微生物学会、中华医学会重症医学分会、美国医疗机构流行病学会等机构推出的指南中,均将这一措施作为预防 VAP 的一项基本措施。但 SSD 的具体临床操作上仍存在较多争议,现就 SSD 与 VAP 的相关性、SSD 的方法、气流冲洗法、SSD 在临床的应用现状等进行综述,现报道如下。

1 SSD 与 VAP 的相关性

人工气道是保证气道通畅的有效手段,然而,人工气道的建立也会在一定程度上损伤和破坏机体正常的生理解剖功能,给患者带来危害。建立人工气道,特别是气管插管后,患者的吞咽受限,口腔分泌物及胃食道反流物受气囊阻隔滞留于气囊上方,会形成气囊上滞留物。这些滞留物中富含胃液及口咽部的