

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.010

根治性放化疗疗程中血清 HSP70 变化轨迹对子宫颈癌患者预后的预测效能*

王云涛,何朗[△],徐毅,熊伟杰

成都市第五人民医院肿瘤科,四川成都 611130

摘要:目的 探讨根治性放化疗(CRT)疗程中血清热休克蛋白 70(HSP70)变化轨迹对子宫颈癌(CSCC)患者预后的预测效能。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2024 年 7 月该院收治的 203 例拟进行 CRT 治疗的 CSCC 患者作为研究对象,于治疗前、1 个疗程后、疗程结束时检测血清 HSP70 水平。采用潜类别轨迹模型(LCTM)分析 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹并建立轨迹模型,Kaplan-Meier 生存曲线分析比较不同轨迹组生存曲线,多因素 COX 回归分析 CSCC 患者预后的影响因素,采用风险预测模型评估指标分析 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹预测 CSCC 患者预后价值。**结果** 所有对象治疗前、1 个疗程后、疗程结束时血清 HSP70 水平分别为(101.25±28.47)ng/mL、(83.02±24.96)ng/mL、(67.66±15.20)ng/mL。LCTM 分析结果显示,潜在类别为 3 时模型最优,此时得到 3 个轨迹组。T1 组[65 例(32.02%)]CRT 疗程血清 HSP70 水平从低水平快速降低,T2 组[67 例(33.00%)]CRT 疗程血清 HSP70 从中低水平降低,T3 组[71 例(34.98%)]CRT 疗程血清 HSP70 水平始终保持在高水平或降低不明显。T1 组、T2 组、T3 组国际妇产科联盟(FIGO)分期比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访过程中存在 6 例删失病例,Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,经 Log-Rank χ^2 检验,3 个轨迹组生存曲线整体比较,差异有统计学意义($\chi^2=48.305, P=0.001$),T3 组生存率为 37.68%(26/69)低于 T2 组的 78.46%(51/65)、T1 组的 92.06%(58/63),且 T2 组生存率低于 T1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 COX 回归分析以 T1 组为参照,在校正 FIGO 分期后,T2 组患者的死亡风险为 T1 组的 2.006 倍($P<0.001$),T3 组患者的死亡风险为 T1 组的 3.355 倍($P<0.001$),线性趋势检验显示,T1 组、T2 组、T3 组的死亡风险呈线性增加趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。风险预测模型评估显示,CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹为 T3 时,预测死亡风险的灵敏度为 69.35%,特异度为 80.74%,阳性预测值为 62.32%,阴性预测值为 85.16%。**结论** CRT 疗程中血清 HSP70 的动态变化轨迹可有效预测 CSCC 患者的预后,其中持续高表达型患者死亡风险显著增加,这一发现为筛选能从 CRT 中生存获益潜在患者提供参考。

关键词:根治性放化疗; 热休克蛋白 70; 变化轨迹; 子宫颈癌; 预后; 预测效能

中图分类号:R246.5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)09-1209-07

The predictive efficacy of the serum HSP70 change trajectory during the radical radiotherapy and chemotherapy course for the prognosis of patients with cervical squamous cell carcinoma*

WANG Yuntao, HE Lang[△], XU Yi, XIONG Weijie

Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China

Abstract: Objective To explore the predictive efficacy of the serum heat shock protein 70 (HSP70) change trajectory during the radical radiotherapy and chemotherapy (CRT) course for the prognosis of patients with cervical squamous cell carcinoma (CSCC). **Methods** A total of 203 patients with CSCC who were scheduled for CRT treatment in the hospital from July 2020 to July 2024 were selected as the research subjects. Serum HSP70 level was detected before treatment, 1 treatment cycle later and at the end of the treatment cycle. The latent class trajectory model (LCTM) was used to analyze the serum HSP70 change trajectory during the CRT course and establish a trajectory model. The Kaplan-Meier survival curve was used to compare the survival curves of different trajectory groups. Multivariate COX regression analysis was used to analyze the influencing factors of the prognosis of CSCC patients. The risk prediction model assessment was used to evaluate the value of the serum HSP70 changes trajectory during the CRT course in predicting the progn-

* 基金项目:四川省卫生健康科研课题(23PJ167)。

作者简介:王云涛,女,副主任医师,主要从事消化道肿瘤和妇科肿瘤放疗化疗方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:helang729@163.com。

引用格式:王云涛,何朗,徐毅,等.根治性放化疗疗程中血清 HSP70 变化轨迹对子宫颈癌患者预后的预测效能[J].检验医学与临床,

sis of CSCC patients. **Results** The serum HSP70 levels of all subjects before treatment, 1 treatment cycle later, and at the end of the treatment cycle were (101.25 ± 28.47) ng/mL, (83.02 ± 24.96) ng/mL and (67.66 ± 15.20) ng/mL respectively. LCTM analysis showed that the optimal model was obtained when the number of potential classes was 3, and 3 trajectory groups were obtained at this time. In the T1 group, 65 cases (32.02%) had a rapid decrease in serum HSP70 levels during the CRT course, in the T2 group, 67 cases (33.00%) had a decrease from a medium-low level during the CRT course, and in the T3 group, 71 cases (34.98%) maintained a high level of serum HSP70 or showed no significant decrease during the CRT course. There were statistically significant differences in international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage among the T1, T2, and T3 groups ($P < 0.05$). During the follow-up period, there were 6 censored cases. The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that after Log-Rank χ^2 test, the overall comparison of the survival curves of the three groups was statistically significant ($\chi^2 = 48.305, P = 0.001$), and the survival rate of the T3 group [37.68% (26/69)] was lower than that of the T2 group [78.46% (51/65)] and the T1 group [92.06% (58/63)], and the survival rate of the T2 group was lower than that of the T1 group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate COX regression analysis with the T1 group as the reference showed that the death risk of patients in the T2 group was 2.006 times that of the T1 group after adjusting for FIGO stage ($P < 0.001$), and the death risk of patients in the T3 group was 3.355 times that of the T1 group ($P < 0.001$). Linear trend test showed that the death risk of the T1 group, T2 group and T3 group increased linearly, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Risk prediction model assessment showed that when the serum HSP70 changes during the CRT course were at T3, the sensitivity for predicting the death risk was 69.35%, the specificity was 80.74%, the positive predictive value was 62.32%, and the negative predictive value was 85.16%. **Conclusion** The dynamic changes trajectory of serum HSP70 during the CRT course can effectively predict the prognosis of CSCC patients. Patients with continuous high expression of serum HSP70 have a significantly increased risk of death. This finding provides a reference for screening potential patients who can benefit from CRT.

Key words: radical radiotherapy and chemotherapy; heat shock protein 70; change trajectory; cervical squamous cell carcinoma; prognosis; predictive efficacy

子宫颈鳞癌(CSCC)是全球女性生殖系统中发病率和病死率均较高的恶性肿瘤之一,具有侵袭性强、易复发、易转移的特点^[1]。尽管根治性放化疗(CRT)是局部晚期宫颈癌的重要治疗方案,但不同患者 CRT 治疗后的预后不尽相同,其生物学行为机制尚未完全阐明。因此,探讨能早期预测 CSCC 患者经 CRT 治疗后预后的生物标志物,对于优化个体化治疗策略具有重要意义^[2]。热休克蛋白 70(HSP70)是热休克蛋白家族的核心成员,作为一种分子伴侣蛋白,其在细胞应激状态下可通过调节蛋白折叠、调控细胞凋亡过程及重塑免疫微环境等机制影响肿瘤的发生、发展过程^[3]。近年来研究发现,HSP70 在结直肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,并与肿瘤的恶性程度及不良预后密切相关^[4-5]。且在经放化疗的胰腺癌患者中,血清 HSP70 被视为评估放化疗敏感性及其患者预后的标志物,但血清 HSP70 在 CRT 的 CSCC 患者中的临床意义尚不明确。目前评估宫颈癌的疗效主要依赖 MRI、PET-CT 等影像学和病理学检查,但这些方法多在治疗完成后才能提供明确信息,难以实现早期预测。血清生物标志物因其无创性、可动态监测的优势,成为研究热点。研究发现,肿瘤患者在接受放化疗等治疗时,肿瘤细胞的应激反应会导致 HSP70

水平发生动态改变,这种变化轨迹更能真实反映肿瘤细胞对治疗的反应及生物学行为^[6]。然而,既往关于 HSP70 的研究多聚焦于基线水平,而关于其在 CRT 疗程中的动态变化规律及其与预后的关联的研究较少见。基于此,本研究探讨了 CRT 疗程中血清 HSP70 变化轨迹对 CSCC 患者预后的预测效能,旨在为临床早期筛选能从 CRT 中生存获益患者提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2024 年 7 月本院收治的 203 例拟进行 CRT 治疗的 CSCC 患者作为研究对象,年龄 26~75 岁、平均 (54.74 ± 6.75) 岁,国际妇产科联盟(FIGO)分期^[7] II 期 115 例、III 期 88 例。纳入标准:(1)符合宫颈癌的诊断标准^[8],病理类型为鳞癌;(2)FIGO 分期为 II~IV 期;(3)年龄 > 18 岁;(4)拟进行 CRT。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)存在远处转移;(4)合并活动性感染;(5)存在严重骨髓抑制;(6)肾、心、肝功能不全。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20200247),所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予 CRT。外照射调强放疗,外照射剂量为 54.0~60.0 Gy(1.8~2.0 Gy/次,5 次/周),靶区包括原发肿瘤+宫旁组织+盆腔淋巴结,必要时延伸至腹主动脉旁,同步给予顺铂化疗(40 mg/m²,每周 1 次,共 5~6 次),内照射剂量 30.0~42.0 Gy(每次 5.0~7.0 Gy,每周 1 次),MRI 引导的三维近距离放疗,生物等效剂量≥85.0 Gy。3 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。

1.2.2 随访及分组 (1)随访方式:采用门诊随访结合电话随访的模式。患者完成全部 CRT 疗程后,定期返回医院进行门诊复查,复查内容包括体格检查、肿瘤标志物检测、盆腔影像学检查(MRI 或 CT)等;对于无法按时返回医院的患者,通过电话随访获取生存状态、症状变化等信息。(2)随访周期:治疗结束后第 1 年,每 3 个月随访 1 次;第 2~3 年,每 6 个月随访 1 次。(3)终点事件:主要终点事件为总生存期(OS),定义为从随访起点至患者死亡的时间。(4)随访起点与截止时间:随访起点为患者完成全部 CRT 治疗的次日;随访截止时间为 2024 年 12 月 31 日,若患者在随访期间出现终点事件则提前终止随访。根据随访结束后的生存情况将患者分为生存组和死亡组。

1.2.3 资料收集 收集患者体质量指数(BMI)、基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)、FIGO 分期、肿瘤最大径、分化程度、是否淋巴结转移及入院时血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 125(CA125)水平。

1.2.4 血清 HSP70 水平检测 于治疗前、治疗 1 个疗程后、疗程结束时采集静脉血 3 mL,室温静置 30~60 min,待血液自然凝固后,以 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 10 min,分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HSP70 水平,将特异性抗人 HSP70 抗体预包被在高亲和力的酶标板上,校准品、待测标本加入后,温育、洗涤,加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素和显色底物,转色后在酶标仪(生产厂家:美国 MD 公司;型号:FLEXSTATION 3)450 nm 波长上测定吸光度,拟合校准品曲线,得到血清 HSP70 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;采用潜类别轨迹模型(LCTM)分析 CRT 疗程中 CSCC 患者血清 HSP70 的变化轨迹,构建 1~4 个由线性和非线性多项式函数建立的潜在类别的模型,依据贝叶斯信息准则(BIC)值、平均后验概率、样本量占比、正确分类概率等诊断统计数据明确最优模型;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同轨迹组的生存情况,采用 Log-Rank χ^2 检验进行生存曲线整体比较,组间两两比较采用 Bonferroni 法校正 *P* 值;采用多因素 COX 回归分析 CSCC 患者预后的影响因素;线性趋势检验各轨迹组死亡风险发生趋势;采用灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值评估血清 HSP70

变化轨迹对 CSCC 患者预后的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹及模型的建立 所有对象治疗前、1 个疗程后、疗程结束时血清 HSP70 水平分别为(101.25±28.47)、(83.02±24.96)、(67.66±15.20)ng/mL。采用 LCTM 进行探索性分析。首先构建 1~4 个由线性和非线性多项式函数建立的潜在类别的模型,模型拟合结果显示,包含二次项的 3 分类模型的 BIC 值最小,该模型最优。见表 1。进一步的模型充分性评估显示:各轨迹组的平均后验概率>0.70,样本量占比均>1%、正确分类概率>5,所有参数均达到标准要求,证实 3 分类模型具有良好的拟合优度和分类可靠性,为最优模型。见表 2。

表 1 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹模型的 BIC 值

轨迹组数	线性	线性+二次项
1	3 394.817	3 287.003
2	3 104.768	3 075.284
3	3 001.854	2 994.358
4	3 023.229	3 011.926

表 2 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹模型的充分性评估

组别	<i>n</i>	平均后验概率	组内样本量(%)	正确分类概率(%)
T1 组	65	0.80	32.02	12.24
T2 组	67	0.86	33.00	10.86
T3 组	71	0.92	34.98	19.14

2.2 3 个轨迹组血清 HSP70 变化比较 根据建立的 LCTM 最优模型将疗程 HSP70 变化轨迹分为 3 个轨迹组:T1 组[65 例(32.02%)]疗程血清 HSP70 水平从低水平快速降低(快速下降型),T2 组[67 例(33.00%)]疗程血清 HSP70 从中低水平降低(缓慢下降型),T3 组[71 例(34.98%)]疗程血清 HSP70 水平始终保持在高水平或降低不明显(持续高表达型)。见表 3。

表 3 3 个轨迹组血清 HSP70 变化比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	1 个疗程后	疗程结束时
T1 组	65	84.15±20.78	50.17±15.29	26.21±8.99
T2 组	67	95.44±21.35 ^a	75.44±24.83 ^a	53.83±16.57 ^a
T3 组	71	122.39±19.60 ^{ab}	120.25±21.07 ^{ab}	118.66±20.13 ^{ab}
<i>F</i>		62.637	198.784	598.469
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 T1 组比较,^a*P*<0.05;与 T2 组比较,^b*P*<0.05。

2.3 3 个轨迹组的基线资料、FIGO 分期及 SCC-Ag、CA125 水平比较 不同轨迹组年龄、BMI、合并糖尿病比例、合并高血压比例、合并冠心病比例、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移比例及 SCC-Ag、CA125 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。3 个轨迹

组 FIGO 分期比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 3 个轨迹组生存曲线及生存率比较 所有对象随访 6~60 个月, 平均随访 (44.60 ± 5.10) 个月。随访过程中存在 6 例删失病例 (T1 组 2 例、T2 组 2 例、T3 组 2 例), 删失原因为患者失访; 其余 197 例患者均观察到明确终点事件, 其中 135 例 (68.53%) 患者生存, 62 例 (31.47%) 患者死亡。3 个轨迹组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线整体比较, 差异有统计学意义 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 48.305, \text{df} = 2, P = 0.001$)。进一步

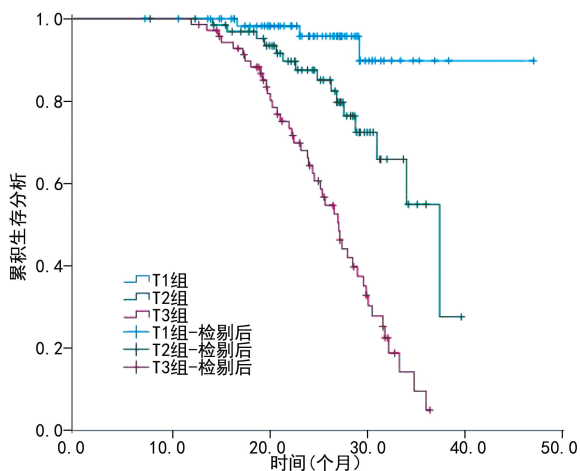
进行 Bonferroni 法校正后的两两比较, T3 组 (持续高表达型) 生存率为 37.68% (26/69), 低于 T2 组 (缓慢下降型) 的 78.46% (51/65, $\chi^2 = 8.645, P < 0.001$) 和 T1 组 (快速下降型) 的 92.06% (58/63, $\chi^2 = 32.657, P < 0.001$), 且 T2 组生存率低于 T1 组 ($\chi^2 = 9.443, P = 0.001$), 差异均有统计学意义。见图 1。

2.5 生存组和死亡组临床资料比较 生存组和死亡组 FIGO 分期、HSP70 变化轨迹比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其他临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 3 个轨迹组的基线资料、FIGO 分期及 SCC-Ag、CA125 水平比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	合并糖尿病	合并高血压	合并冠心病	FIGO 分期	
							II 期	III 期
T1 组	65	54.26 ± 8.79	23.15 ± 0.64	10(15.38)	13(20.00)	6(9.23)	49(75.38)	16(24.62)
T2 组	67	55.12 ± 9.03	23.08 ± 0.78	8(11.94)	15(22.39)	9(13.43)	45(67.16)	22(32.84)
T3 组	71	54.82 ± 9.14	23.20 ± 0.69	12(16.90)	16(22.54)	7(9.86)	21(29.58)	50(70.42)
F/ χ^2		0.155	0.501	0.702	0.158	0.711	33.496	
P		0.856	0.607	0.704	0.924	0.701	<0.001	

组别	n	肿瘤最大径 (cm)	分化程度		淋巴结转移		SCC-Ag (ng/mL)	CA125 (U/mL)
			低分化	中高分化	是	否		
T1 组	65	4.25 ± 0.88	9(13.85)	56(86.15)	2(3.08)	63(96.92)	22.03 ± 6.85	46.25 ± 10.19
T2 组	67	4.30 ± 0.79	12(17.91)	55(82.09)	4(5.97)	63(94.03)	21.95 ± 6.94	48.03 ± 11.52
T3 组	71	4.34 ± 0.82	15(21.13)	56(78.87)	3(4.23)	68(95.77)	22.86 ± 7.03	50.10 ± 14.86
F/ χ^2		0.199	1.235		0.663		0.365	1.638
P		0.819	0.539		0.718		0.695	0.197



注: 竖线代表删失数据。

图 1 不同轨迹组生存曲线比较

2.6 多因素 COX 回归分析 CSCC 患者预后的影响因素 采用 Schoenfeld 残差检验验证 FIGO 分期及 HSP70 变化轨迹是否满足 COX 比例风险模型 (PH 模型) 的假定条件, 结果显示: FIGO 分期的 Schoenfeld 残差检验 $\chi^2 = 1.862, P = 0.172$, 提示其残差与时间无显著关联, 满足 PH 假定; HSP70 变化轨迹 (T1/T2/T3 组): Schoenfeld 残差检验 $\chi^2 = 2.315,$

$P = 0.314$, 提示其残差与时间无显著关联, 满足 PH 假定。以生存情况为因变量 (生存 = 0, 死亡 = 1), 将 FIGO 分期 (II 期 = 0, III 期 = 1)、HSP70 变化轨迹 (T1 = 0, T2 = 1, T3 = 2) 为自变量, 以 T1 组为参照, 构建 2 个模型: 模型 1 未校正 FIGO 分期, 模型 2 校正 FIGO 分期。结果显示, 模型 1 中, T2 组患者的死亡风险是 T1 组的 2.098 倍 ($HR = 2.098, 95\% CI: 1.661 \sim 2.649, P < 0.001$), T3 组患者的死亡风险是 T1 组的 3.435 倍 ($HR = 3.435, 95\% CI: 2.303 \sim 5.123, P < 0.001$)。模型 2 中, 在校正 FIGO 分期后, T2 组患者的死亡风险为 T1 组的 2.006 倍 ($HR = 2.006, 95\% CI: 1.457 \sim 2.761, P < 0.001$), T3 组患者的死亡风险为 T1 组的 3.355 倍 ($HR = 3.355, 95\% CI: 2.334 \sim 4.821, P < 0.001$)。线性趋势检验显示, T1 组、T2 组、T3 组的死亡风险呈线性增加趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹对 CSCC 患者预后的预测价值 以血清 HSP70 变化轨迹为 T3 作为预测指标, 评估其对 CSCC 患者死亡风险的预测价值, 结果显示: 灵敏度为 69.35% (43/62), 特异度为 80.74% (109/135), 阳性预测值为 62.32% (43/69),

阴性预测值为 85.16%(109/128)。见表 7。

表 5 生存组和死亡组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	合并糖尿病	合并高血压	合并冠心病	FIGO 分期	
							Ⅱ期	Ⅲ期
生存组	135	54.52±7.13	23.12±0.71	18(13.33)	26(19.26)	14(10.37)	98(72.59)	37(27.41)
死亡组	62	55.28±8.06	23.16±0.68	12(19.35)	18(29.03)	8(12.90)	17(27.42)	45(72.58)
t/χ ²		-0.382	-0.156	1.326	2.458	0.398	28.643	
P		0.537	0.693	0.250	0.117	0.528	<0.001	

组别	n	肿瘤最大径 (cm)	分化程度		淋巴结转移	
			低分化	中高分化	是	否
生存组	135	4.27±0.83	18(13.33)	117(86.67)	5(3.70)	130(96.30)
死亡组	62	4.35±0.81	18(29.03)	44(70.97)	4(6.45)	58(93.55)
t/χ ²		-0.419	2.158		1.892	
P		0.676	0.142		0.169	

组别	n	SCC-Ag (ng/mL)	CA125 (U/mL)	HSP70 变化轨迹		
				T1 组	T2 组	T3 组
生存组	135	21.87±6.91	47.32±11.45	58(42.96)	51(37.78)	26(19.26)
死亡组	62	23.25±7.05	50.89±15.26	5(8.06)	14(22.58)	43(69.36)
t/χ ²		-1.568	-1.835	42.369		
P		0.212	0.177	<0.001		

表 6 多因素 COX 回归分析 CSCC 患者预后的影响因素

模型	因素	β	SE	Waldχ ²	HR(95%CI)	P
模型 1	T1	—	—	—	1.000	—
	T2	0.741	0.119	38.749	2.098(1.661~2.649)	<0.001
	T3	1.234	0.204	36.587	3.435(2.303~5.123)	<0.001
	FIGO 分期	0.380	0.101	14.188	1.463(1.200~1.783)	<0.001
模型 2	T1	—	—	—	1.000	—
	T2	0.696	0.163	18.233	2.006(1.457~2.761)	<0.001
	T3	1.210	0.185	42.802	3.355(2.334~4.821)	<0.001

注：—表示无数据。

表 7 CRT 疗程血清 HSP70 变化轨迹预测 CSCC 患者预后价值

预后	T3 变化轨迹		合计
	死亡	生存	
死亡	43	19	62
生存	26	109	135
合计	69	128	197

3 讨论

CRT 被美国国立综合癌症网络指南推荐为局部晚期及更差分期宫颈癌患者的主要治疗手段^[9]。基于中国子宫颈癌临床诊疗项目大数据库的相关研究显示,对ⅡB期及以上分期的 CSCC 患者,CRT 能取得与开腹手术相似的肿瘤学结局,且无手术创伤^[10-11]。若能早期准确识别从 CRT 中生存获益的患者,将在优化治疗决策、提高治疗效果方面起到积极作用。

HSP70 常在应激条件下高度表达,癌症可诱导肿瘤细胞发生应激反应,导致 HSP70 表达上调,可能进一步影响肿瘤细胞的存活和转移潜能^[12-13]。随着肺癌分期增加,HSP70 水平逐渐升高,且高水平

HSP70 对晚期肺癌治疗失败具有提示意义^[14]。在骨肉瘤细胞中,敲除 HSP70 基因,可使细胞对化疗的敏感性产生显著变化^[15]。本研究结果显示,所有 CSCC 患者在 CRT 疗程中血清 HSP70 水平呈现显著持续下降趋势,这与王倩等^[16]报道结果一致,提示化疗可能通过诱导肿瘤细胞应激反应,影响 HSP70 的表达。本研究进一步通过 LCTM 分析,系统揭示了 CSCC 患者在 CRT 过程中血清 HSP70 的动态变化规律,并识别出 3 种显著不同的轨迹模式:T1 组(快速下降型)、T2 组(缓慢下降型)和 T3 组(持续高表达型),其中 T1 组(32.02%)表现为治疗前 HSP70 水平较低,并在 CRT 过程中迅速下降,其生存率高达 92.06%,提示该组患者对治疗反应极佳,即 HSP70 的低表达与较好的放疗敏感性相关。其原因可能是,HSP70 的快速下降反映了肿瘤细胞在 CRT 诱导的 DNA 损伤和氧化应激下无法维持蛋白稳态,从而导致凋亡增加,此外 HSP70 的免疫调节功能可能在此过程中发挥作用,其下调可能减轻肿瘤微环境的免疫抑制状态,增强抗肿瘤免疫应答^[17-18]。T2 组(33.00%)的 HSP70 水平呈中低程度下降,其生存率为 78.46%,

显著低于 T1 组但高于 T3 组,这一轨迹可能代表部分肿瘤细胞仍能通过上调 HSP70 维持生存,但整体治疗反应尚可。T3 组的 HSP70 水平始终维持在高位或仅轻微下降,其 3 年生存率仅为 36.62%,且死亡风险较 T1 组增加 2.355 倍,这一结果提示 HSP70 的持续高表达是治疗抵抗和预后不良的标志。可能的机制包括:(1)HSP70 能够直接结合并抑制凋亡信号通路中的关键蛋白,如凋亡蛋白酶激活因子-1,从而阻断线粒体途径的凋亡小体形成和 Caspase-9 的激活,这使得癌细胞即使在放疗等应激条件下,也能逃避程序性死亡^[19-20];(2)HSP70 与 Cyclin D1、细胞周期蛋白依赖性激酶等细胞周期蛋白相互作用,帮助癌细胞绕过正常的细胞周期检查点,驱动其持续增殖^[21-22];(3)放疗通过引起 DNA 双链断裂杀伤癌细胞。HSP70 可能通过参与并增强 DNA 损伤修复通路(如非同源末端连接),帮助癌细胞快速修复放疗造成的 DNA 损伤,从而降低放疗疗效^[23-24]。

本研究通过多因素 COX 回归分析发现,HSP70 变化轨迹是 CSCC 患者预后的影响因素,且这一结论在校正 FIGO 分期后仍维持不变,这一发现为临床提供了一个新的、动态的生物标志物,其优势在于能够在治疗过程中实时反映肿瘤生物学行为的变化,而非仅依赖基线特征^[25-26]。HSP70 抑制剂可能有助于增强宫颈鳞癌 CRT 的敏感性,增加患者生存获益。进一步分析显示,T3 轨迹预测死亡风险的灵敏度为 69.35%,特异度为 80.74%,阳性预测值为 62.32%,阴性预测值为 85.16%,具有一定的判别能力,尽管灵敏度相对较低(可能受样本量限制),但其高特异度提示,若患者被归类为 T3 轨迹,其预后不良的可能性较高,这一特性使其在临床决策中具有潜在应用价值^[27-28]。如在 CRT 疗程中,发现患者 HSP70 始终保持在高水平或降低不明显,提示患者可能需更密集的随访或辅助治疗(如免疫检查点抑制剂),通过连续检测 HSP70 水平,早期识别治疗抵抗、不良预后高风险患者并给予干预,有助于治疗方案的及时调整及预后的改善^[29-31]。

综上所述,CRT 疗程中血清 HSP70 的动态变化轨迹可有效预测 CSCC 患者的预后,其中持续高表达型(T3)患者死亡风险增加 2.355 倍,且其预测效能独立于 FIGO 分期,这一发现为个体化治疗提供了新的生物标志物,并提示 HSP70 可能是逆转治疗抵抗及改善生存获益情况的潜在靶点。但本研究仍具有一定局限之处:HSP70 为一个明确的肿瘤标志物,对单一指标进行分析略显意义不足,希望后期增加标志物进行联合研究;本研究每组数量略显不足,可能导致结果偏倚,以后的研究中希望增加;另外,本研究未进行外部验证,后期希望增加多中心验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 王云涛:酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析、解释数据,起草文章;徐毅:采集数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,统计分析。

熊伟杰:分析、解释数据,统计分析,获取研究经费;何朗:分析、解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,支持性贡献。

参考文献

- [1] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会,中华医学会妇科肿瘤学分会,中国抗癌协会宫颈癌专业委员会,等.中国子宫颈癌筛查指南(二)[J].现代妇产科进展,2025,34(1):1-9.
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组,中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组.子宫颈癌多学科团队协作诊疗临床实践专家共识[J].中华妇产科杂志,2025,60(4):241-259.
- [3] XANTHOPOULOS A,SAMT A K,GUDER C,et al. HSP70-A universal biomarker for predicting therapeutic failure in human female cancers and a target for CTC isolation in advanced cancers [J]. Biomedicines,2023,11(8):2276.
- [4] SUN Y,XIAO W J,YU Y,et al. Colorectal cancer-derived extracellular vesicles containing HSP70 enhance macrophage phagocytosis by up-regulating MARCO expression [J]. Exp Cell Res, 2023,426(2):113565.
- [5] 赵晓化,李维艳,夏燕,等.血清 PDCD4、HSP70 水平对早期宫颈癌淋巴结转移的预测价值[J].山东医药,2024,64(28):27-31.
- [6] RINGOLD S,ONG M S,TOMLINSON G,et al. Three-year outcomes and latent class trajectory analysis of the childhood arthritis and rheumatology research alliance polyarticular JIA consensus treatment plans study [J]. Arthritis Rheumatol,2025,77(10):1433-1441.
- [7] 张添辉,龙曦,陈思萍,等.基于 FIGO2018 分期的宫颈癌 MRI 术前分期与术后病理分期对照研究[J].实用放射学杂志,2022,38(2):278-281,284.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [9] XIONG L M,LI D M,XIAO G,et al. Serum HSP70 and VEGF levels are effective predictive factors of chemoradiosensitivity and prognosis of pancreatic cancer patients [J]. Pancreas,2024,53(9):e713-e722.
- [10] 王昱俨,刘萍,彭程,等.子宫颈腺鳞癌根治性放化疗与开腹手术肿瘤学结局对比研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2024,40(9):924-931.
- [11] 尧良清,向阳,王育,等.ⅡB 期宫颈癌诊治中国专家共识(2024)[J].中华转移性肿瘤杂志,2024,7(2):99-107.

- [12] DASH S R, DAS B, DAS C, et al. Near-infrared enhances antiangiogenic potentiality of quinacrine-gold hybrid nanoparticles in breast cancer stem cells via deregulation of HSP-70/TGF- β [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, 18(1): 19-33.
- [13] 张慧雅, 李慧娟. 血清 ANXA1、HSP70、Hsp90 α 与局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的关系分析[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(7): 884-888.
- [14] 王洋, 李彩红, 何绪成, 等. 血清 LTB₄、HSP70 对非小细胞肺癌患者放疗后发生放射性肺炎的早期预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(8): 938-942.
- [15] SAFI S, MESSNER L, KLIEBISCH M, et al. Circulating HSP70 levels and the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes as potential biomarkers for advanced lung cancer and therapy failure after surgery[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 874.
- [16] 王倩, 杨文会, 车宇航, 等. 热休克蛋白 70 对非小细胞肺癌患者预后生存和治疗应答的影响[J]. *微循环学杂志*, 2025, 35(2): 42-50.
- [17] NYTKO K J, WEYLAND M S, DRESSELBÖHM S, et al. Extracellular heat shock protein 70 levels in tumour-bearing dogs and cats treated with radiation therapy and hyperthermia [J]. *Vet Comp Oncol*, 2023, 21(4): 605-615.
- [18] ZHANG B Y, MA Y C, LIU Q, et al. Visualization of HSP70-regulated mild-photothermal therapy for synergistic tumor treatment: a precise space-time mild-temperature photothermal ablation strategy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 347.
- [19] FERRETTI G D S, QUAAS C E, BERTOLINI I, et al. HSP70-mediated mitochondrial dynamics and autophagy represent a novel vulnerability in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(7): 881-896.
- [20] WEI Y, ZHUANG Y X, ZHANG Y S, et al. Role of heat shock protein 70 in silibinin-induced apoptosis in bladder cancer [J]. *J Cancer*, 2024, 15(1): 79-89.
- [21] ALHASAN B, GLADOVA Y A, SVERCH-INSKY D V, et al. HSP70 negatively regulates autophagy via governing ampkactivation, and dual HSP70-autophagy inhibition induces synergetic cell death in NSCLC cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9090.
- [22] ZHONG B Y, ZHOU J Q, LYU X, et al. Anti-heat shock protein 70 autoantibodies from patients with idiopathic pulmonary fibrosis epigenetically enhance lung fibroblast apoptosis resistance and Bcl-2 expression [J]. *J Immunol*, 2024, 213(8): 1150-1156.
- [23] KUNACHOWICZ D, KRÓL-KULIKOWSKA M, RACZYCKA W, et al. Heat shock proteins, a double-edged sword: significance in cancer progression, chemotherapy resistance and novel therapeutic perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(8): 1500.
- [24] MABONGA L, IKWEGBUE P C, MASAMBA P, et al. Molecular interaction between small nuclear ribonucleoprotein polypeptide G and heat shock protein 70. 14; a microscale thermophoresis exposition towards developing anti-cancer drugs [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6150-6162.
- [25] MUSTOKOWENI S, MAHYUDIN F, SETIAWATI R, et al. Correlation of High-Grade osteosarcoma response to chemotherapy with enhanced tissue immunological response: analysis of CD95R, IFN- γ , catalase, HSP70, and VEGF [J]. *Virchows Arch*, 2024, 484(6): 925-937.
- [26] ZHAO K J, ZHOU G Y, LIU Y, et al. HSP70 family in cancer: signaling mechanisms and therapeutic advances [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 601.
- [27] XU X Y, XIE T X, ZHOU M X, et al. Hsc70 promotes anti-tumor immunity by targeting PD-L1 for lysosomal degradation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4237.
- [28] SINGH M K, HAN S H, JU S, et al. HSP70: a multifunctional chaperone in maintaining proteostasis and its implications in human disease [J]. *Cells*, 2025, 14(7): 509.
- [29] SOMU P, MOHANTY S, BASAVEGOWDA N, et al. The interplay between heat shock proteins and cancer pathogenesis: a novel strategy for cancer therapeutics [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3): 638.
- [30] WANG M, LI Z Z. Prediction of prognosis and immune landscape in cervical cancer based on heat shock protein-related genes [J]. *Int J Hyperthermia*, 2023, 40(1): 2259140.
- [31] LOBINGER D, TAYLOR N, MESSNER V, et al. Circulating HSP70: a tumor biomarker for lymph node metastases and early relapse in thoracic cancer [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1297.